

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平9-501443

(43) 公表日 平成9年(1997)2月10日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I
C 0 7 C 323/42		7419-4H	C 0 7 C 323/42
A 6 1 K 31/165		9455-4C	A 6 1 K 31/165
31/40		9454-4C	31/40
31/445		9454-4C	31/445
31/47	ADY		31/47 ADY
		審査請求 有	予備審査請求 有 (全300頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平7-511006
 (86) (22) 出願日 平成6年(1994)10月7日
 (85) 翻訳文提出日 平成8年(1996)2月13日
 (86) 国際出願番号 PCT/US94/11307
 (87) 国際公開番号 WO95/09843
 (87) 国際公開日 平成7年(1995)4月13日
 (31) 優先権主張番号 08/133, 543
 (32) 優先日 1993年10月7日
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 08/133, 696
 (32) 優先日 1993年10月7日
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 アグーロン ファーマシューティカルズ,
 インコーポレーテッド
 アメリカ合衆国 92037 カリフォルニア
 州 ラホヤ, ノース トレイ バインズ
 ロード 10350番地
 (72) 発明者 ドレスマン, ブルース エイ.
 アメリカ合衆国 46217 インディアナ州
 インディアナポリス, ダブリュ. トンプ
 ソン ロード 302番地
 (74) 代理人 弁理士 平木 祐輔 (外2名)

最終頁に続く

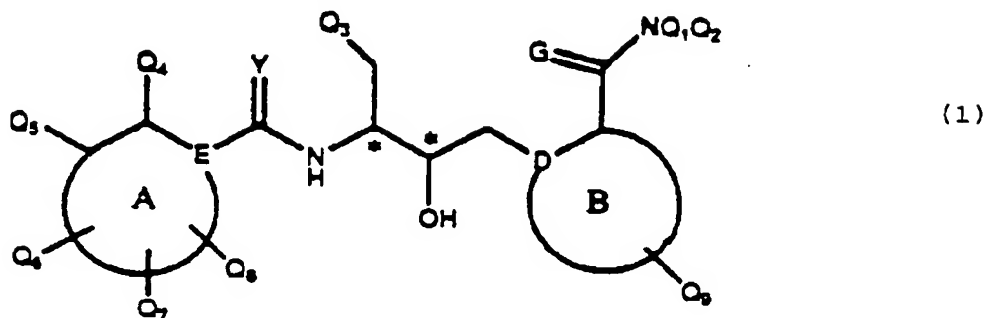
(54) 【発明の名称】 HIVプロテアーゼ阻害物質

(57) 【要約】

化学合成により得ることができるHIVプロテアーゼ阻害物質が、HIVプロテアーゼ酵素の生物活性を阻害又は遮断して、HIVウイルスの複製を停止させる。これら化合物、並びにこれら化合物及び場合により他の抗ウイルス剤を有効成分として含有する医薬組成物は、エイズを引き起こすことが知られているHIVウイルスで感染した患者又は宿主を治療するのに適している。

【特許請求の範囲】

1. 下式(1)の化合物又はその薬学的に許容できる塩。



〔式中、

Q_1 及び Q_2 は、水素及び置換及び無置換のアルキル及びアリールから独立に選ばれ、そして Q_1 と Q_2 は、G と一緒に環を形成してもよく；

Q_3 は、メルカプト及び置換及び無置換のアルコキシル、アリールオキシル、チオエーテル、アミノ、アルキル、シクロアルキル、飽和及び部分的に飽和の複素環、及びアリールから選ばれ；

$Q_4 \sim Q_9$ は、水素、ヒドロキシル、メルカプト、ニトロ、ハロゲン、 $-O-$ J (J は、置換若しくは無置換の加水分解性基である)、及び置換及び無置換のアルコキシル、アリールオキシル、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、アルキル、シクロアルキル、飽和及び部分的に飽和の複素環、アリール、及び $L_1 C(O) L_1$ (L_1 は、単結合、 $-O$ 又は $-N$ であり、更に L_1 は、好ましくは、アルキル、ヒドロキシ

ル、アルコキシル又は水素である) から独立に選ばれ、そして更に、 $Q_4 \sim Q_9$ のいずれか 1 個又は 2 個以上がスピロ環の環員であってもよく、そして $Q_4 \sim Q_9$ のいずれか 2 個が一緒にある環の環員であってもよく；

Y 及び G は、酸素、 $-NH$ 、 $-N$ -アルキル、硫黄、セレン、及び 2 つの水素原子から独立に選ばれ；

D は、炭素又は窒素であって、隣接する環員原子の各々に単結合で結合しており；

E は、炭素又は窒素であり；

Q₁は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、メルカプト、及び置換及び無置換のアルコキシル、アリールオキシル、チオエーテル、アミノ、アルキル、及びアリールから選ばれ、Q₁はある環の一部を形成してもよく；

Aは、炭素環又は複素環であって、場合により更に置換された環であり；そして

Bは、炭素環又は複素環であって、場合により更に置換された環である。]

2. Q₁が置換及び無置換のアルコキシル、アリールオキシル、チオエーテル、アルキル、シクロアルキル、飽和及び部分的に飽和の複素環、及びアリールから選ばれる、請求項1記載の化合物又は薬学的に許容できる塩。

3. Q₁が置換及び無置換のアリールオキシル、チオエーテル、及びアリールから選ばれる、請求項1記載の化合物又は薬学的に許容できる塩。

4. Q₁が置換及び無置換のアリール及びチオアリールから選ば

れる、請求項1記載の化合物又は薬学的に許容できる塩。

5. Q₁が置換及び無置換のフェニル、チオフェニル、ナフチル、及びチオナフチルから選ばれる、請求項1記載の化合物又は薬学的に許容できる塩。

6. Q₁が置換及び無置換のフェニル及びチオフェニルから選ばれる、請求項1記載の化合物又は薬学的に許容できる塩。

7. Q₁が置換及び無置換のフェニルから選ばれる、請求項1記載の化合物又は薬学的に許容できる塩。

8. Q₁が置換及び無置換のチオフェニルから選ばれる、請求項1記載の化合物又は薬学的に許容できる塩。

9. Q₁及びQ₂の少なくとも一方が置換又は無置換のアルキルであり；

Q₁～Q₄が水素、ヒドロキシル、ハロゲン、-O-J（Jは、置換又は無置換の加水分解性基である）、及び置換及び無置換のアルコキシル、アミノ、アルキル、及びL₁C(O)L₁（L₁は、単結合、-O又は-Nであり、更にL₁は、好ましくは、アルキル、ヒドロキシル、アルコキシル又は水素である）から独立に選ばれ、そして更に、Q₁～Q₄のいずれか1個又は2個以上がある環の一部を形成してもよく；

Y 及び G が各々酸素であり；

D が窒素であり；

Q₁ が水素であり；

A が芳香族であるか又は部分的に飽和された 5 ～ 7 員単環である炭素環又は複素環であって、場合により更に置換された環であり；そして

B が飽和又は部分的に飽和の 8 ～ 12 員多環である複素環であって、場合により更に置換された環である、

請求項 1 記載の化合物又は薬学的に許容できる塩。

10. Q₁ が置換及び無置換のアルコキシル、アリールオキシル、チオエーテル、アルキル、シクロアルキル、飽和及び部分的に飽和の複素環、及びアリールから選ばれる、請求項 9 記載の化合物又は薬学的に許容できる塩。

11. Q₁ が置換及び無置換のアリールオキシル、チオエーテル、及びアリールから選ばれる、請求項 9 記載の化合物又は薬学的に許容できる塩。

12. Q₁ が置換及び無置換のアリール及びチオアリールから選ばれる、請求項 9 記載の化合物又は薬学的に許容できる塩。

13. Q₁ が置換及び無置換のフェニル、チオフェニル、ナフチル、及びチオナフチルから選ばれる、請求項 9 記載の化合物又は薬学的に許容できる塩。

14. Q₁ が置換及び無置換のフェニル及びチオフェニルから選ばれる、請求項 9 記載の化合物又は薬学的に許容できる塩。

15. Q₁ が置換及び無置換のフェニルから選ばれる、請求項 9 記載の化合物又は薬学的に許容できる塩。

16. Q₁ が置換及び無置換のチオフェニルから選ばれる、請求項 9 記載の化合物又は薬学的に許容できる塩。

17. Q₁ 及び Q₂ の一方が置換又は無置換のアルキルで、他方が水素であり；

Q₁ がアルキルであり；

Q₂ がヒドロキシル又は -O-J (J は、加水分解性基であ

る) 又は置換若しくは無置換のアルコキシル又はアミノであり；

E が炭素であり；

A が芳香族の 5 ～ 6 員単環である炭素環であって、場合により更に置換された環であり；そして

B が飽和又は部分的に飽和の 8 ～ 10 員多環である複素環であって、場合により更に置換された環である、

請求項 9 記載の化合物又は薬学的に許容できる塩。

18. Q₁ が置換及び無置換のアルコキシル、アリールオキシル、チオエーテル、アルキル、シクロアルキル、飽和及び部分的に飽和の複素環、及びアリールから選ばれる、請求項 17 記載の化合物又は薬学的に許容できる塩。

19. Q₁ が置換及び無置換のアリールオキシル、チオエーテル、及びアリールから選ばれる、請求項 17 記載の化合物又は薬学的に許容できる塩。

20. Q₁ が置換及び無置換のアリール及びチオアリールから選ばれる、請求項 17 記載の化合物又は薬学的に許容できる塩。

21. Q₁ が置換及び無置換のフェニル、チオフェニル、ナフチル、及びチオナフチルから選ばれる、請求項 17 記載の化合物又は薬学的に許容できる塩。

22. Q₁ が置換及び無置換のフェニル及びチオフェニルから選ばれる、請求項 17 記載の化合物又は薬学的に許容できる塩。

23. Q₁ が置換及び無置換のフェニルから選ばれる、請求項 17 記載の化合物又は薬学的に許容できる塩。

24. Q₁ が置換及び無置換のチオフェニルから選ばれる、請求項

17 記載の化合物又は薬学的に許容できる塩。

25. Q₁ 及び Q₂ の一方が 3 級アルキルで、他方が水素であり；

Q₁ がメチルであり；

Q₂ がヒドロキシル、アミノ、又は -O-J (J は、置換又は無置換の加水分解性基である) であり；

A がフェニルであり；そして

B が飽和の 9 ～ 10 員二環である複素環であって、場合により更に置換された環である、

請求項17記載の化合物又は薬学的に許容できる塩。

26. Q_1 が置換及び無置換のアルコキシル、アリールオキシル、チオエーテル、アルキル、シクロアルキル、飽和及び部分的に飽和の複素環、及びアリールから選ばれる、請求項25記載の化合物又は薬学的に許容できる塩。

27. Q_1 が置換及び無置換のアリールオキシル、チオエーテル、及びアリールから選ばれる、請求項25記載の化合物又は薬学的に許容できる塩。

28. Q_1 が置換及び無置換のアリール及びチオアリールから選ばれる、請求項25記載の化合物又は薬学的に許容できる塩。

29. Q_1 が置換及び無置換のフェニル、チオフェニル、ナフチル、及びチオナフチルから選ばれる、請求項25記載の化合物又は薬学的に許容できる塩。

30. Q_1 が置換及び無置換のフェニル及びチオフェニルから選ばれる、請求項25記載の化合物又は薬学的に許容できる塩。

31. Q_1 が置換及び無置換のフェニルから選ばれる、請求項25記載の化合物又は薬学的に許容できる塩。

32. Q_1 が置換及び無置換のチオフェニルから選ばれる、請求項25記載の化合物又は薬学的に許容できる塩。

33. Bがデカヒドロイソキノリニル又はオクタヒドロチエノ[3,2-c]ピリジニルである、請求項25記載の化合物又は薬学的に許容できる塩。

34. Q_1 及び Q_2 の一方が置換又は無置換のアルキルで、他方が水素であり；

Q_1 がチオエーテル及びアリールから選ばれ；

$Q_1 \sim Q_8$ が水素、ヒドロキシル、ハロゲン、 $-O-J$ (J は、置換又は無置換の加水分解性基である)、及び置換及び無置換のアルコキシル、アミノ、アルキル、及び $L_1C(O)L_2$ (L_1 は、単結合、 $-O$ 又は $-N$ であり、更に L_2 は、好ましくは、アルキル、ヒドロキシル、アルコキシル又は水素である)から独立に選ばれ、そして更に、 $Q_1 \sim Q_8$ のいずれか1個又は2個以上がある環の一部を形成してもよく；

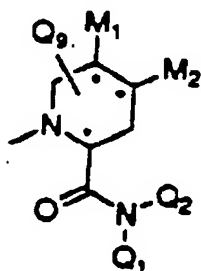
Aが芳香族であるか又は部分的に飽和された5～7員単環である炭素環又は複素環であって、場合により更に置換された環であり；そして

B が飽和又は部分的に飽和の 8 ～ 10 員多環である複素環であって、場合により更に置換された環である、

請求項 1 記載の化合物又は薬学的に許容できる塩。

35. B が飽和の 9 ～ 10 員二環である複素環であって、場合により更に置換された環である、請求項 34 記載の化合物又は薬学的に許容できる塩。

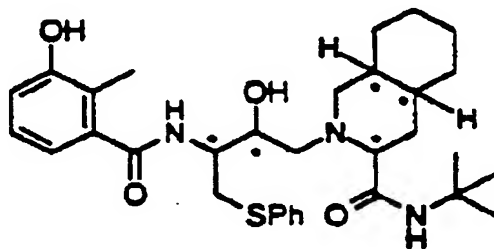
36. B が



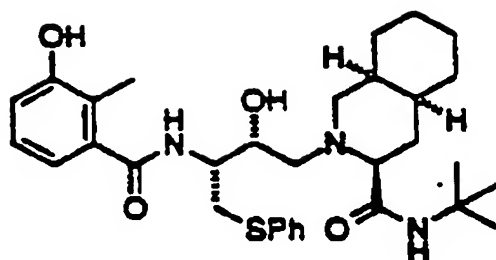
[式中、 M_1 及び M_2 は、水素、メルカプト、ヒドロキシル、及び置換及び無置換のチオエーテル、アルキル、アルコキシル、アリールオキシル、アミノ、5 員の複素環及び炭素環、スルフィニル、スルホニル、及びアシルから独立に選ばれ、そして M_1 と M_2 は、10 員までを有する環の一部を形成してもよい。]

である、請求項 35 記載の化合物又は薬学的に許容できる塩。

37. 下式の化合物又はそのプロドラッグ又はその薬学的に許容できる塩。



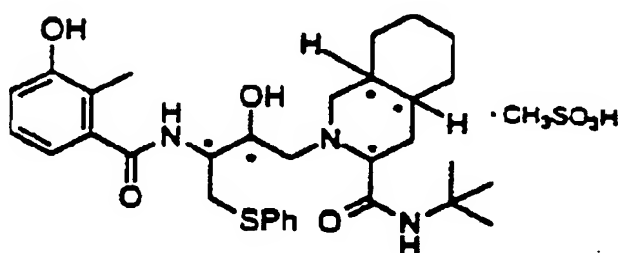
38. 下式を有する請求項 37 記載の化合物の立体異性体又はそのプロドラッグ又はその薬学的に許容できる塩。



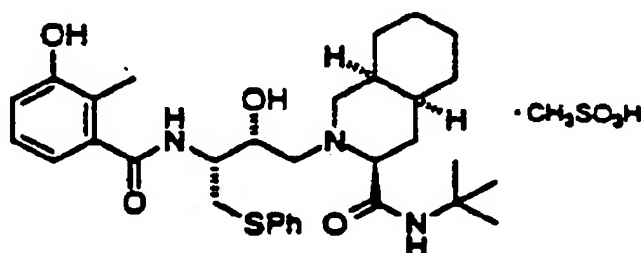
39. 請求項38記載の本質的に純粋な立体異性体、プロドラッグ又は塩。

40. 請求項39記載の本質的に純粋な立体異性体。

41. 下式の化合物。

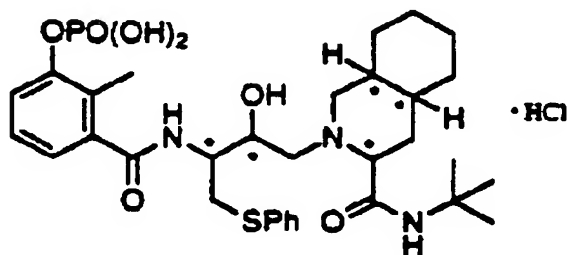


42. 下式を有する請求項41記載の化合物の立体異性体。

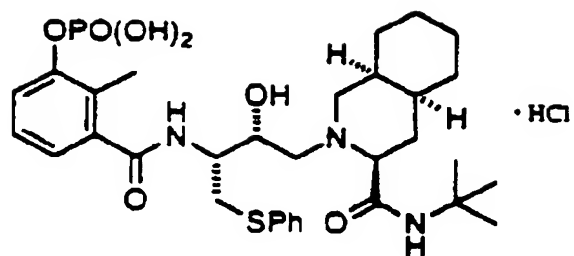


43. 請求項42記載の本質的に純粋な立体異性体。

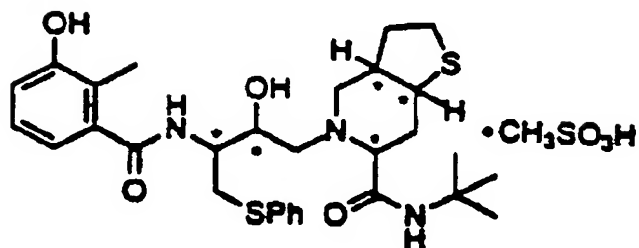
44. 下式の化合物。



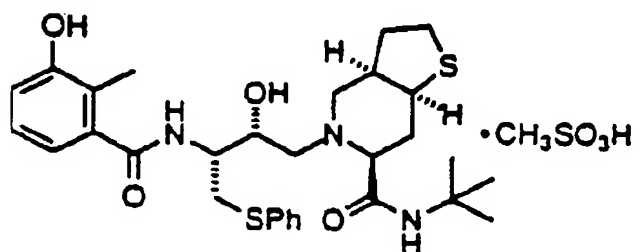
45. 下式を有する請求項41記載の化合物の立体異性体。



46. 下式の化合物。

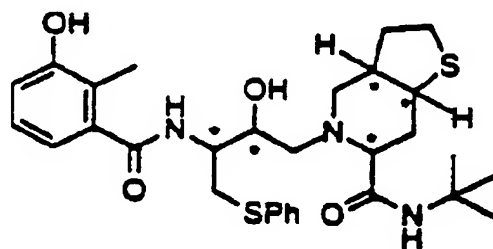


47. 下式を有する請求項46記載の化合物の立体異性体。

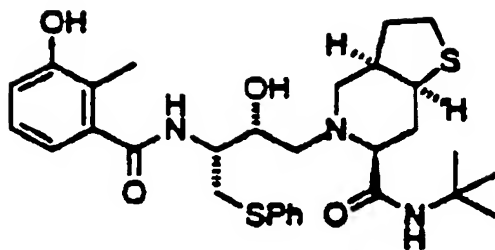


48. 請求項47記載の本質的に純粋な立体異性体。

49. 下式の化合物又はそのプロドラッグ又はその薬学的に許容できる塩。



50. 下式を有する請求項49記載の化合物の立体異性体又はそのプロドラッグ又はその薬学的に許容できる塩。



51. 請求項50記載の本質的に純粋な立体異性体、プロドラッグ又は塩。

52. 請求項51記載の本質的に純粋な立体異性体。

53. Q_1 及び Q_2 の一方が t-ブチルであり；

Q_3 がチオフェニル又はフェニルであり；そして

Q_4 がヒドロキシル又は -O-J である、

請求項4記載の化合物又は薬学的に許容できる塩。

54. Q_1 及び Q_2 の一方が t-ブチルで、他方が水素であり；

Q_3 がチオフェニル又はフェニルであり；

Q_4 がメチルであり；

Q_5 がヒドロキシル又は -O-J であり；

Q_6 、 Q_7 、及び Q_8 が水素であり；

Y 及び G が両方とも酸素であり；

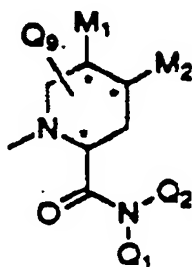
D が窒素であり；

E が炭素であり；

Q_9 が水素であり；

A がフェニルであり；そして

B が



[式中、 M_1 及び M_2 は、水素、メルカプト、ヒドロキシル、及び置換及び無置

換のチオエーテル、アルキル、アルコキシル、アリールオキシル、アミノ、5員
の複素環及び炭素環、スルフ

ィニル、スルホニル、及びアシルから独立に選ばれ、そしてM₁とM₂は、10員
までを有する環の一部を形成してもよい。]

である、

請求項1記載の化合物又は薬学的に許容できる塩。

55. M₁及びM₂が独立に、0～8個の非水素原子を有する、請求項54記載の化合
物又は薬学的に許容できる塩。

56. Q₁及びQ₂の一方がt-ブチルで、他方が水素であり；

Q₃がメルカプト及び置換及び無置換のアルコキシル、アリールオキシル、
チオエーテル、アミノ、アルキル、シクロアルキル、飽和及び部分的に飽和の複
素環、及びアリールから選ばれ；

Q₄がメチルであり；

Q₅がヒドロキシル又は-O-Jであり；

Q₆、Q₇、及びQ₈が水素であり；

Y及びGが両方とも酸素であり；

Dが窒素であり；

Eが炭素であり；

Q₉が水素であり；

Aがフェニルであり；そして

Bがデカヒドロイソキノリニル又はオクタヒドロチエノ[3,2-c]ピ
リジニルである、

請求項1記載の化合物又は薬学的に許容できる塩。

57. Q₁がチオエーテルである、請求項56記載の化合物又は薬学的に許容できる
塩。

58. Q₁及びQ₂の一方がt-ブチルで、他方が水素であり；

Q₃がチオアリールであり；

Y 及び G が両方とも酸素であり ;

D が窒素であり ;

E が炭素であり ;

Q₁ が水素であり ;

A が場合により更に置換された炭素環又は複素環であり ; そして

B がデカヒドロイソキノリニル又はオクタヒドロチエノ [3, 2 - c] ピリジニルである、

請求項 1 記載の化合物又は薬学的に許容できる塩。

59. A が炭素環であり ;

Q₁ がヒドロキシル、又は置換若しくは無置換のアルコキシル、チオエーテル、又はアルキルであり ; そして

Q₂ がヒドロキシル、-O-J 又は置換若しくは無置換のアルコキシルである、

請求項 58 記載の化合物又は薬学的に許容できる塩。

60. A がフェニルであり ;

Q₁ がアルキルであり ; そして

Q₂ がヒドロキシル又は -O-P-O (OH)₂ である、

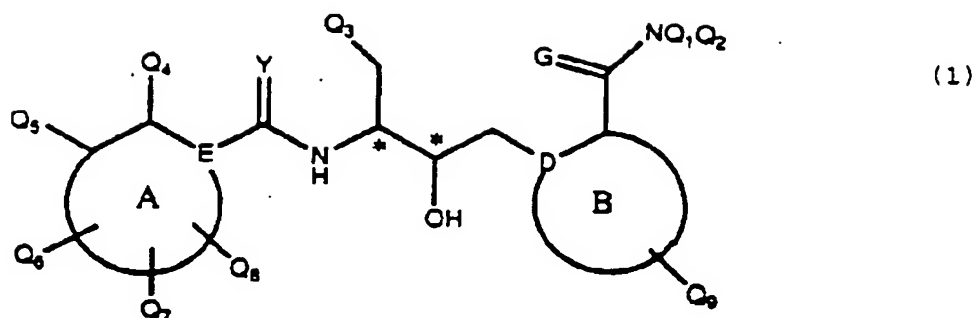
請求項 59 記載の化合物又は薬学的に許容できる塩。

61. 本質的に純粋な請求項 45 の立体異性体。

62. Q₁ がチオフェニルである、請求項 58 記載の化合物又は薬学的に許容できる塩。

63. (a) 有効量の下式 (1) の化合物又はその薬学的に許容できる塩 ; 及び

(b) 薬学的に許容できる製剤上の担体を含む医薬組成物。



〔式中、

Q_1 及び Q_2 は、水素及び置換及び無置換のアルキル及びアリールから独立に選ばれ、そして Q_1 と Q_2 は、G と一緒に環を形成してもよく；

Q_3 は、メルカプト及び置換及び無置換のアルコキシル、アリールオキシル、チオエーテル、アミノ、アルキル、シクロアルキル、飽和及び部分的に飽和の複素環、及びアリールから選ばれ；

$Q_4 \sim Q_8$ は、水素、ヒドロキシル、メルカプト、ニトロ、ハロゲン、 $-O-J$ (J は、置換若しくは無置換の加水分解性基である)、及び置換及び無置換のアルコキシル、アリールオキシル、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、アルキル、シクロアルキル、及び $L_1C(O)L_1$ (L_1 は、単結合、 $-O$ 又は $-N$ であり、更に L_1 は、好ましくは、アルキル、ヒドロキシル、アルコキシル又は水素である)、飽和及び部分的に飽和の複素環及びアリールから独立に選ばれ、そし

て更に、 $Q_4 \sim Q_8$ のいずれか 1 個又は 2 個以上がスピロ環の環員であってもよく、そして $Q_4 \sim Q_8$ のいずれか 2 個が一緒にある環の環員であってもよく；

Y 及び G は、酸素、 $-NH$ 、 $-N$ -アルキル、硫黄、セレン、及び 2 つの水素原子から独立に選ばれ；

D は、炭素又は窒素であって、隣接する環員原子の各々に単結合で結合しており；

E は、炭素又は窒素であり；

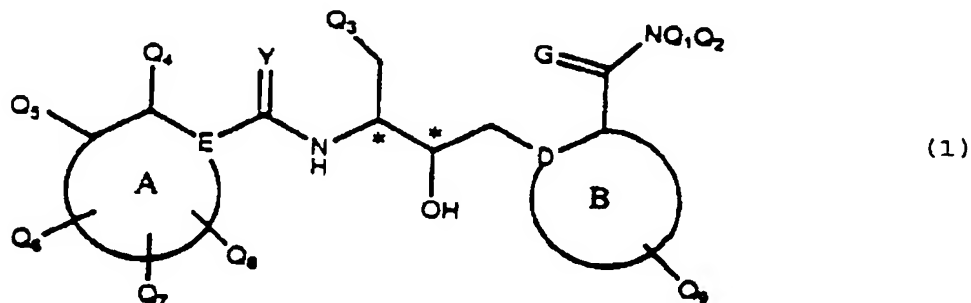
Q_9 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、メルカプト、及び置換及び無置換のアルコキシル、アリールオキシル、チオエーテル、アミノ、アルキル、及びア

リールから選ばれ、 Q_9 はある環の一部を形成してもよく；

Aは、炭素環又は複素環であって、場合により更に置換された環であり；そして

Bは、炭素環又は複素環であって、場合により更に置換された環である。]

64. HIVプロテアーゼを阻害する方法であって、宿主に有効量の下式(1)の化合物又はその薬学的に許容できる塩を投与することを含む方法。



[式中、

Q_1 及び Q_2 は、水素及び置換及び無置換のアルキル及びアリールから独立に選ばれ、そして Q_1 と Q_2 は、Gと一緒に環を形成してもよく；

Q_3 は、メルカプト及び置換及び無置換のアルコキシル、アリールオキシル、チオエーテル、アミノ、アルキル、シクロアルキル、飽和及び部分的に飽和の複素環、及びアリールから選ばれ；

$Q_4 \sim Q_9$ は、水素、ヒドロキシル、メルカプト、ニトロ、ハロゲン、 $-O-J$ (Jは、置換若しくは無置換の加水分解性基である)、及び置換及び無置換のアルコキシル、アリールオキシル、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、アルキル、シクロアルキル、 $L_1C(O)L_2$ (L_1 は、単結合、 $-O$ 又は $-N$ であり、更に L_2 は、好ましくは、アルキル、ヒドロキシル、アルコキシル又は水素である)、飽和及び部分的に飽和の複素環及びアリールから独立に選ばれ、そして更に、 $Q_4 \sim Q_9$ のいずれか1個又は2個以上がスピロ環の環員であってもよく、そして $Q_4 \sim Q_9$ のいずれか2個が一緒にある環の環員であってもよく；

Y及びGは、酸素、 $-NH$ 、 $-N$ -アルキル、硫黄、セレン、及び2つの水素原子から独立に選ばれ；

D は、炭素又は窒素であって、隣接する環員原子の各々に単結合で結合しており；

E は、炭素又は窒素であり；

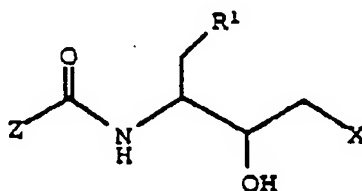
Q, は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、メルカプト、及び

置換及び無置換のアルコキシル、アリールオキシル、チオエーテル、アミノ、アルキル、及びアリールから選ばれ、Q, はある環の一部を形成してもよく；

A は、炭素環又は複素環であって、場合により更に置換された環であり；そして

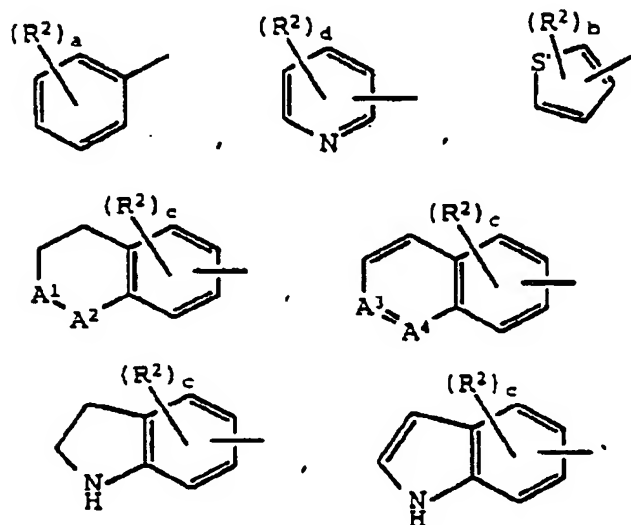
B は、炭素環又は複素環であって、場合により更に置換された環である。]

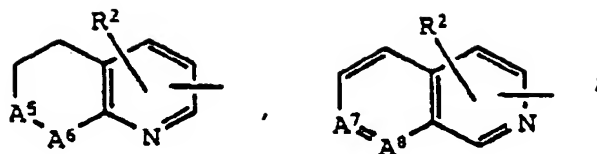
65. 下式 1 (A) の化合物又はその薬学的に許容できる塩。



[式中、

Z は、下記構造を有する基であり；





{ 式中、

a は、1、2、3、4、又は5であり；

b は、1又は2であり；

c は、1又は2であり；

d は、1、2、3、4であり；

各々の R^2 は独立に、水素、ヒドロキシ、チオール、ハロ、アミノ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ、ジ ($C_1 \sim C_4$) アルキルアミノ、ニトロ、カルボキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルチオ、ハロ ($C_1 \sim C_4$) アルキル、ヒドロキシ ($C_1 \sim C_4$) アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルキルチオ ($C_1 \sim C_4$) アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、 $N - (C_1 \sim C_4)$ アルキルカルバモイル、 $C_1 \sim C_4$ アルキルスルホニル、 $N, N -$ ジ ($C_1 \sim C_4$) アルキルカルバモイル、又は $C_1 \sim C_4$ アルキルスルホニルアミノであり；

A^1 及び A^2 は独立に、 $-CH_2-$ 又は $-N(R^3)-$ であり；

A^3 及び A^4 は独立に、 $-CH-$ 又は $-N-$ であり；

A^5 及び A^6 は独立に、 $-CH_2-$ 又は $-N(R^3)-$ であり；

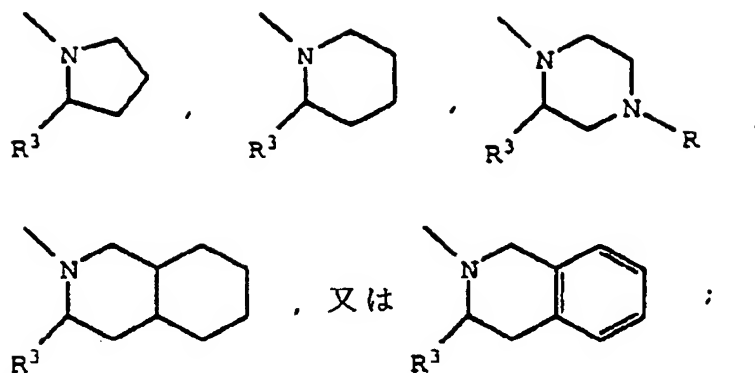
A^7 及び A^8 は独立に、 $-CH-$ 又は $-N-$ であり；

R^3 は、水素又は $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^3 は、水素又は $C_1 \sim C_4$ アルキルである。}

R^1 は、アリール又は $-S-$ アリールであり；

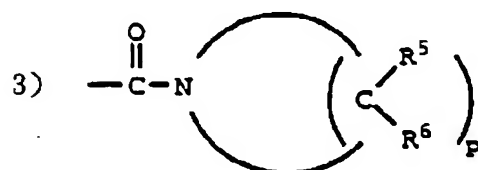
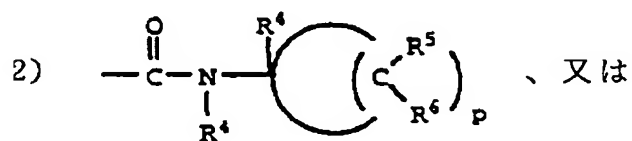
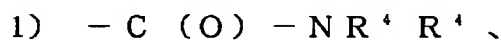
X は、下記構造を有する基である。



{ 式中、

R は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、又は $-CH_2-$ ピリジルであり；

R^3 は、下記構造を有する基である。



(p は、4 又は 5 であり；

各々の R^4 は独立に、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル又はヒドロ

キシ ($C_1 \sim C_4$) アルキルであり；そして

R^5 及び R^6 は、水素、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、又はヒドロキシ ($C_1 \sim C_4$) アルキルから独立に選ばれる。))

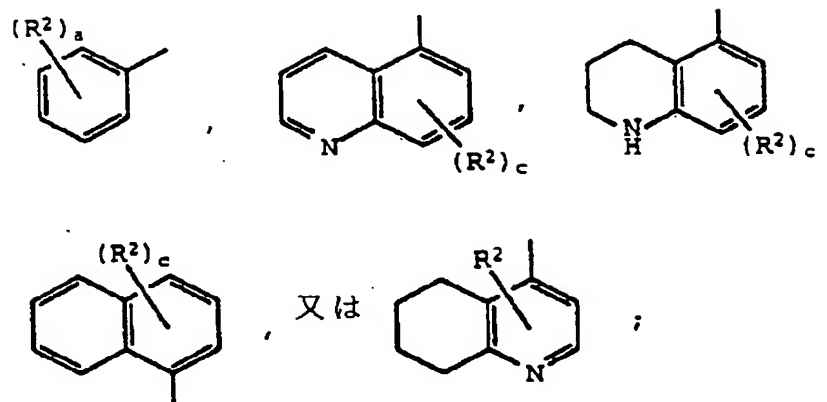
但し、

- (1) A^1 及び A^2 の一方は $-N(R^5)-$ でなければならない；
- (2) A^1 及び A^2 の両方が $-N(R^5)-$ であってはならず；
- (3) A^3 及び A^4 の両方が $-N-$ であってはならず；
- (4) A^5 及び A^6 の一方は $-N(R^5)-$ でなければならない；

(5) A^1 及び A^2 の両方が $-N(R^3)-$ であってはいならず ;

(6) A^1 及び A^2 の両方が $-N-$ であってはいならない。]

66. Z が下記構造を有する基であり ;



R^1 が水素、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、ハロ、アミノ、ニトロ、又はトリフルオロメチルであり ;

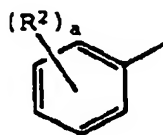
a が 1、2、又は 3 であり ;

c が 1 であり ; そして

R^3 が $-C(O)-NR^4R^4$ である、

請求項 65 記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩。

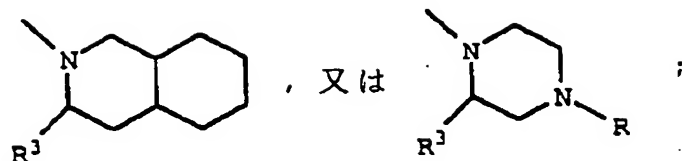
67. Z が



であり ;

R^1 が水素、メチル、エチル、プロピル、クロロ、フルオロ、ヒドロキシ、又はアミノであり ;

X が



であり；

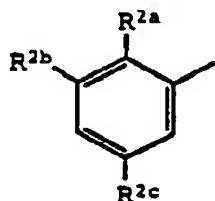
R が $-\text{CH}_2-$ ピリジルであり；

R^1 がフェニル又は $-\text{S}-$ フェニルであり；そして

R^2 が $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{R}^3)$ である、

請求項66記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩。

68. Z が



であり；

R^{2a} がメチル、エチル、又はプロピルであり；

R^{2b} が水素、ヒドロキシ、又はアミノであり；

R^{2c} が水素、ヒドロキシ、又はアミノであり；

R^3 が $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{t-ブチル})$ である、

請求項67記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩。

69. $[3\text{S}-(3\text{R}', 4\text{aR}', 8\text{aR}', 2'\text{S}', 3'\text{S}')] - 2 - [2'-\text{ヒドロキシ}-3'-\text{フェニルメチル}-4'-\text{アザ}-5'-\text{オキソ}-5'-(2''-\text{プロピル}-3''-\text{ヒドロキシフェニル})\text{ペンチル}]$ デカヒドロイソキノリン-3-N-t-ブチルカルボキサミドである、請求項68記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩。

70. $[3\text{S}-(3\text{R}', 4\text{aR}', 8\text{aR}', 2'\text{S}', 3'\text{S}')] - 2 - [2'-\text{ヒドロキシ}-3'-\text{フェニルチオメチル}-4'-\text{アザ}-5'-\text{オキソ}-5'-(2''-\text{メチル}-3''-\text{ヒドロキシフェニル})\text{ペンチル}]$ デカヒドロイソキノリン-3-

N-tert-ブチルカルボキサミドである、請求項68記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩。

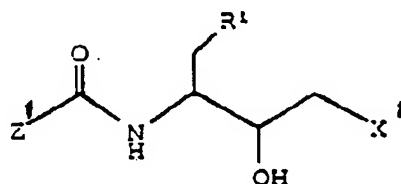
71. [2S-(2R', 2'S', 3'S')] - 1 - [2'-ヒドロキシ-3'-フェニルチオメチル-4'-アザ-5'-オキソ-5'-(3"-ヒドロキシ-2"-メチルフェニル)ペンチル] - 4-ピリド-3"-イルメチルピペラジン-2-N-tert-ブチルカルボキサミドである、請求項67記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩。

72. [3S-(3R', 4aR', 8aR', 2'S', 3'S')] - 2 - [2'-ヒドロキシ-3'-フェニルチオメチル-4'-アザ-5'-オキソ-5'-(1", 2", 3", 4"-テトラヒドロキノリン-5"-イル)ペンチル] デカヒドロイソキノリン-3-N-tert-ブチルカルボキサミドである、請求項66記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩。

73. [3S-(3R', 4aR', 8aR', 2'S', 3'R')] - 2 - [2'-ヒドロキシ-3'-フェニルメチル-4'-アザ-5'-オキソ-5'-(2"-メチル-3"-ヒドロキシフェニル)ペンチル] デカヒドロイソキノリン-3-N-tert-ブチルカルボキサミドである、請求項67記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩。

74. [3S-(3R', 4aR', 8aR', 2'S', 3'R')] - 2 - [2'-ヒドロキシ-3'-フェニルメチル-4'-アザ-5'-オキソ-5'-(2"-エチル-3"-ヒドロキシフェニル)ペンチル] デカヒドロイソキノリン-3-N-tert-ブチルカルボキサミドである、請求項67記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩。

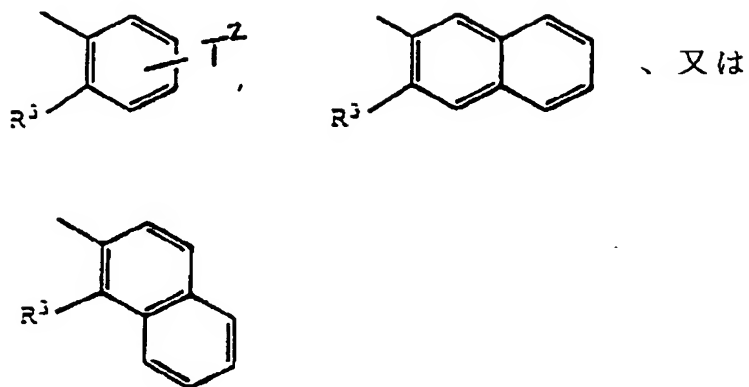
75. 下式1(B)の化合物又はその薬学的に許容できる塩。



〔式中、

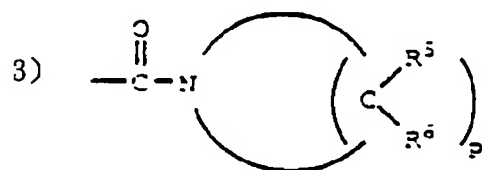
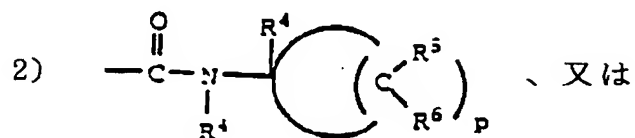
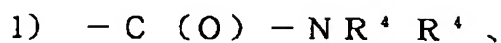
R^1 は、アリール又は $-S-$ アリールであり；

X^1 は、下式を有する基であり；



$\{T^1$ は、水素、ハロ、又は $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^1 は、下記構造を有する基である。

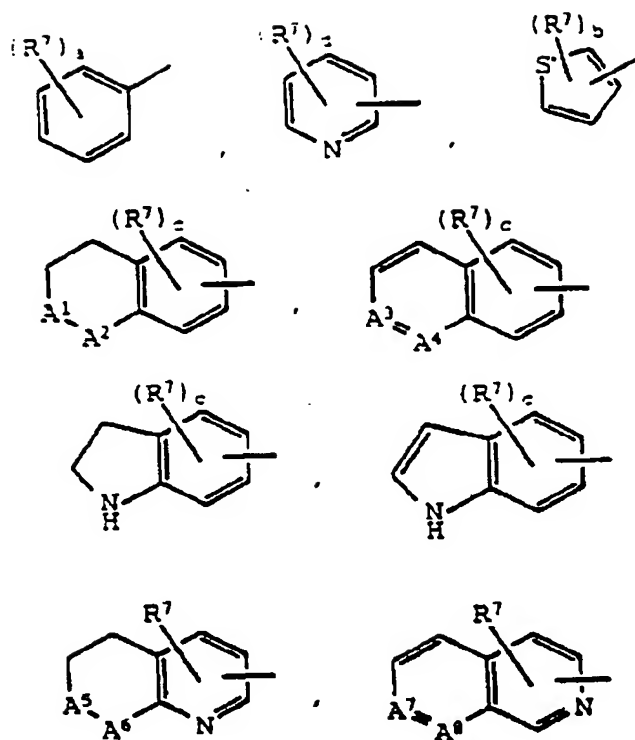


(p は、4 又は 5 であり；

各々の R^4 は独立に、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル又はヒドロキシ ($C_1 \sim C_4$) アルキルであり；そして

R^5 及び R^6 は、水素、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、又はヒドロキシ ($C_1 \sim C_4$) アルキルから独立に選ばれる。))

Z^1 は、下記構造を有する基であり；



{ 式中、

a は、1、2、3、4、又は5であり；

b は、1又は2であり；

c は、1又は2であり；

d は、1、2、3、又は4であり；

各々の R^7 は独立に、水素、ヒドロキシ、チオール、ハロ、アミノ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ、ジ ($C_1 \sim C_4$) アルキルアミノ、ニトロ、カルボキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルチオ、ハロ ($C_1 \sim C_4$) アルキル、ヒドロキシ ($C_1 \sim C_4$) アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルキルチオ ($C_1 \sim C_4$) アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ

カルボニル、カルバモイル、 $N - (C_1 \sim C_4)$ アルキルカルバモイル、 $C_1 \sim C_4$ アルキルスルホニル、 $N, N -$ ジ ($C_1 \sim C_4$) アルキルカルバモイル、又は $C_1 \sim C_4$ アルキルスルホニルアミノであり；

A^1 及び A^2 は独立に、 $-CH_2-$ 又は $-N(R^8)-$ であり；

A³及びA⁴は独立に、-CH-又は-N-であり；

A⁵及びA⁶は独立に、-CH₂-又は-N(R⁸)-であり；

A⁷及びA⁸は独立に、-CH-又は-N-であり；

R⁸は、水素又はC₁~C₄アルキルであり；

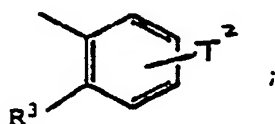
R⁸は、水素又はC₁~C₄アルキルである。}

T²は、水素又はC₁~C₄アルキルである。

但し、

- (1) A¹及びA²の一方は-N(R⁸)-でなければならず；
- (2) A¹及びA²の両方が-N(R⁸)-であってはならず；
- (3) A³及びA⁴の両方が-N-であってはならず；
- (4) A⁵及びA⁶の一方は-N(R⁸)-でなければならず；
- (5) A⁵及びA⁶の両方が-N(R⁸)-であってはならず；
- (6) A⁷及びA⁸の両方が-N-であってはならない。]

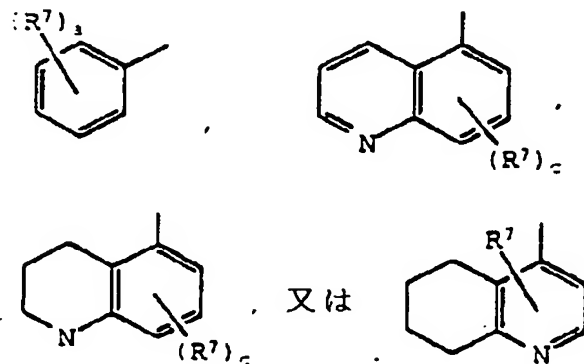
76. X¹が



であり；

T²が水素又はメチルであり；

Z¹が下記構造を有する基であり；



R⁷が水素、C₁~C₄アルキル、ハロ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシであり

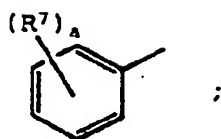
;

a が 1、2、又は 3 であり；

c が 1 である、

請求項75記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩。

77. Z' が



であり；

R' が水素、メチル、エチル、ヒドロキシ、アミノ、クロロであり；

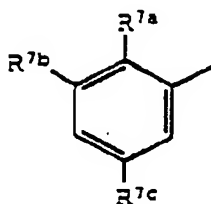
R' が -S-フェニル又は -S-ナフト-2-イルであり；

そして

R' が -C(O)NR'R' である、

請求項76記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩。

78. Z' が



であり；

R^{7a} が水素、メチル、エチル、クロロ、ブロモ、又はフルオロであり；

R^{7b} が水素、ヒドロキシ、クロロ、又はアミノであり；

R^{7c} が水素、ヒドロキシ、又はアミノであり；

R' が -C(O)NH(t-ブチル) である、

請求項77記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩。

79. [2'R-(2'R', 3'S')] - N-t-ブチル-2-[2'-ヒドロキシ-3'-ナフト-2-イルチオメチル-4'-アザ-5'-オキソ-5'-(1'', 2

”, 3”, 4”-テトラヒドロキノリン-5”-イル) ペンチル] ベンズアミドである、請求項77記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩。

80. [2’R-(2’R’, 3’S’)]-N-*t*-ブチル-2-[2’-ヒドロキシ-3’-ナフト-2-イルチオメチル-4’-アザ-5’-オキソ-5’-(2”-メチル-3”-ヒドロキシフェニル) ペンチル] ベンズアミドである、請求項79記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩。

81. [2’R-(2’R’, 3’S’)]-N-*t*-ブチル-2-[2’-ヒドロキシ-3’-ナフト-2-イルチオメチル-

4’-アザ-5’-オキソ-5’-(2”-メチル-3”, 5”-ジアミノフェニル) ペンチル] ベンズアミドである、請求項79記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩。

82. [2’R-(2’R’, 3’S’)]-N-*t*-ブチル-2-[2’-ヒドロキシ-3’-ナフト-2-イルチオメチル-4’-アザ-5’-オキソ-5’-(2”-メチル-3”-ヒドロキシフェニル) ペンチル]-1-ナフチルアミドである、請求項79記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩。

83. [2’R-(2’R’, 3’S’)]-N-*t*-ブチル-2-[2’-ヒドロキシ-3’-ナフト-2-イルチオメチル-4’-アザ-5’-オキソ-5’-(2”-クロロ-3”-アミノフェニル) ペンチル]-1-ナフチルアミドである、請求項79記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩。

【発明の詳細な説明】

H I V プロテアーゼ阻害物質発明の背景

この発明は、H I V プロテアーゼ阻害物質として有用な新規な一連の化合物及びかかる化合物の抗ウィルス剤としての使用に関する。

後天性免疫不全症候群（エイズ）は、比較的新しく認知された疾患又は障害である。エイズは、身体の免疫系を徐々に破壊するだけでなく、中枢及び末梢神経系を次第に衰退させる。1980年代初めにおけるその最初の認知からエイズは急速に蔓延し、今日では比較的限定された地域内で流行的規模に達している。集中的研究で、その原因因子、つまり今日ではより一般的にヒト免疫不全ウィルス又はH I Vと言われているヒトT-リンパ球に向性のレトロウィルスIII（H T L V - III）が発見された。

H I V は、レトロウィルスとして知られている部類のウィルスのメンバーである。レトロウィルスのゲノムはRNAから構成され、このRNAが逆転写酵素によりDNAに転換される。次いで、このレトロウィルスDNAが宿主細胞の染色体内に安定に組み込まれ、その宿主細胞の複製過程を利用して新たなレトロウィルス粒子を産生し、そして他の細胞の感染を促進する。H I V は、身体の免疫系において極めて重要な役割を果たすヒトT-4リンパ球に対して格別な親和性を有しているようである。これら白血球のH I V 感染は、この白血球個体群を減少させる。最後には、その免疫系は、とりわけ、気体膀胱性カリニ肺炎、カポジ肉腫、及

びリンパ系の癌の如き種々の日和見疾患に対して無効かつ無力になる。

H I V ウィルスの形成及び働きの正確なメカニズムは分かっていないが、このウィルスの同定がこの疾患の抑制に幾ばくかの進展をもたらした。例えば、薬剤アジドチミジン（A Z T）がH I V ウィルスのレトロウィルスゲノムの逆転写を阻害するのに有効であることが見出され、かくして、エイズに悩む患者に、治療ではないにしても、抑制の方策を与えている。治療できるか又は少なくともこの致命的H I V ウィルスの抑制の改善策を提供できる薬剤の研究は続いている。

レトロウィルスの複製は、定型的にはポリタンパク質の翻訳後プロセッシングを特徴としている。このプロセッシングは、ウィルスによりコードされるH I Vプロテアーゼ酵素により行われる。これは、後で感染性ウィルスの形成及び働きを助けることになる成熟ポリペプチドを産する。この分子性プロセッシングを抑えると、H I Vの正常な産生が停止する。従って、H I Vプロテアーゼの阻害物質は、抗H I Vウィルス剤として機能することができる。

H I Vプロテアーゼは、H I V構造タンパク質p o l遺伝子からの翻訳産物の1種である。このレトロウィルスプロテアーゼは、他の構造ポリペプチドを別々の部位で特異的に開裂して、これら新たに活性化された構造タンパク質及び酵素を放出し、それによってそのウィルス粒子に複製能力を持たせる。そうであるなら、強力な化合物によりH I Vプロテアーゼを阻害すると、H I V-1の生活周期の初期段階の間の感染T-リンパ球のプロウィルス組み込みを防ぐことができるだけでなく、そのあとの段階の間の

ウィルスのタンパク質分解性プロセッシングも阻害することができるかも知れない。更に、それらプロテアーゼ阻害物質は、現在入手できる薬剤よりも容易に入手でき、ウィルス内に長く居ることができ、そしておそらくレトロウィルスプロテアーゼに対するそれらの特異性のために毒性が少ない、という利点を有するかもしれない。

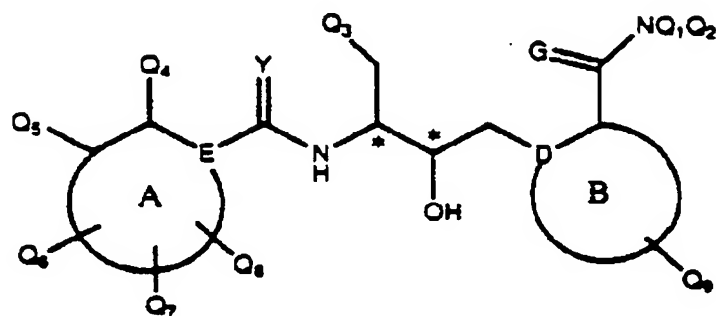
この発明によれば、H I Vプロテアーゼの活性を阻害及び／又は遮断することができて、H I Vウィルスの増殖を停止させる新規な部類の化合物、これら化合物を含有する医薬組成物、並びにH I Vプロテアーゼの阻害物質としてのそれら化合物の使用が提供される。

発明の要約

本発明は、ヒト免疫不全ウィルス(H I V) 1型(H I V-1)又は2型(H I V-2)によりコードされるプロテアーゼを阻害する下式(1)に属する化合物、及びその薬学的に許容できる塩に関する。これら化合物は、H I Vによる感染の治療及び後天性免疫不全症候群(エイズ)の治療に有用である。本発明の化合物、その薬学的に許容できる塩、及び医薬組成物は、単独で用いても、他の抗

ウィルス剤、免疫調節剤、抗生物質又はワクチンと組み合わせて用いてもよい。
 本発明の化合物は、プロドラッグとしても用いることができる。エイズを治療する方法、H I V感染を処置する方法及びH I Vプロテアーゼを阻害する方法が開示されている。

本発明の化合物は、下式(1)の化合物又はその薬学的に許容できる塩である。



[式中、

Q_1 及び Q_2 は、水素並びに置換及び非置換のアルキル及びアリールから独立に選ばれ、そして Q_1 と Q_2 は、Gと一緒に環を形成してもよく、

Q_3 は、メルカプト並びに置換及び非置換のアルコキシル、アリールオキシル、チオエーテル、アミノ、アルキル、シクロアルキル、飽和及び部分的に飽和の複素環、及びアリールから選ばれ、

$Q_4 \sim Q_8$ は、水素、ヒドロキシル、メルカプト、ニトロ、ハロゲン、 $-O-J$ (Jは、置換若しくは非置換の加水分解性基である)、並びに置換及び非置換のアルコキシル、アリールオキシル、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、アルキル、シクロアルキル、飽和及び部分的に飽和の複素環、アリール、及び $L_1C(O)L_2$ (L_1 は、単結合、 $-O$ 又は $-N$ であり、更に L_2 は、好ましくは、アルキル、ヒドロキシル、アルコキシル又は水素である) から独立に選ばれ、そして更に、 $Q_4 \sim Q_8$ のいずれか1がスピロ環の環員であってもよく、そして $Q_4 \sim Q_8$ のいずれか2が一緒にある環の環員であってもよく、

Y 及び G は、酸素、 $-NH$ 、 $-N$ -アルキル、硫黄、セレン、

及び2つの水素原子から独立に選ばれ、

Dは、炭素又は窒素であって、隣接する環員原子の各々に単結合で結合しており、

Eは、炭素又は窒素であり、

Q₁は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、メルカプト、並びに置換及び非置換のアルコキシル、アリールオキシル、チオエーテル、アミノ、アルキル、及びアリールから選ばれ、Q₁はある環の一部を形成してもよく、

Aは、炭素環又は複素環であって、場合により更に置換された環であり、そして

Bは、炭素環又は複素環であって、場合により更に置換された環である。]

より特定のには、本発明は、

Q₁及びQ₂の少なくとも一方が置換若しくは非置換のアルキルで、他方が上で定義した通りであり、

Q₃がチオエーテル及びアリールから選ばれ、

Q₄～Q₈が水素、ヒドロキシル、ハロゲン、-O-J (Jは、置換若しくは非置換の加水分解性基である)、並びに置換及び非置換のアルコキシル、アミノ、アルキル、及びL₁C(O)L₁ (L₁は、単結合、-O又は-Nであり、更にL₁は、好ましくは、アルキル、ヒドロキシル、アルコキシル又は水素である)から独立に選ばれ、そして更に、Q₄～Q₈のいずれか1又は2以上が、ある環の一部を形成してもよく、

Y及びGが各々酸素であり、

Dが窒素であって、隣接する環員原子の各々に単結合で結合し

ており、

Eが炭素又は窒素であり、

Q₉が水素であり、

Aが芳香族であるか又は部分的に飽和の5～7員単環である炭素環又は複素環であって、場合により更に置換された環であり、そして

Bが飽和又は部分的に飽和の8～12員多環である複素環であって、場合によ

り更に置換された環である、

式(1)の好ましい化合物又はその薬学的に許容できる塩に関する。

尚もより特定のには、本発明は、

Q_1 及び Q_2 の一方が置換若しくは非置換のアルキル、好ましくはt-ブチルで、他方が水素であり、

Q_3 がチオアリール及びアリール、好ましくはチオフェニル及びフェニルから選ばれ、

Q_4 がアルキル、好ましくはメチルであり、

Q_5 がヒドロキシル又は $-O-J$ (J は、加水分解性基である)、又は置換若しくは非置換のアルコキシル、又はアミノであり、

$Q_6 \sim Q_8$ が水素、ヒドロキシル、ハロゲン、 $-O-J$ (J は、置換若しくは非置換の加水分解性基である)、並びに置換及び非置換のアルコキシル、アミノ、アルキル、及び $L_1C(O)L_2$ (L_1 は、単結合、 $-O$ 又は $-N$ であり、更に L_2 は、好ましくは、アルキル、ヒドロキシル、アルコキシル又は水素である)から独立に選ばれ、そして更に、 $Q_6 \sim Q_8$ のいずれか1又は2以

上がある環の一部を形成してもよく、

Y 及び G が各々酸素であり、

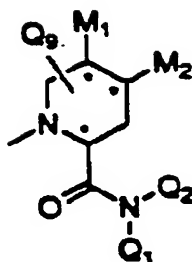
D が窒素であって、隣接する環員原子の各々に単結合で結合しており、

E が炭素であり、

Q^* が水素であり、

A が芳香族の5～6員単環である炭素環、好ましくはフェニルであって、場合により更に置換された環であり、そして

B が飽和の6～14員単環又は多環である複素環であって、場合により更に置換された環、好ましくは式



〔式中、 M_1 及び M_2 は、水素、メルカプト、ヒドロキシル、並びに置換及び非置換のチオエーテル、アルキル、アルコキシル、アリールオキシル、アミノ、5員複素環及び炭素環、スルフィニル、スルホニル、及びアシルから独立に選ばれ、そして M_1 及び M_2 は、場合により10員までを有する環を形成し、この際、好ましくは M_1 及び M_2 は、0～8の非水素原子を独立に有する。〕の環である、式(1)の化合物又はその薬学的に許容できる塩に関する。

式(1)の好ましい化合物には、

Q_1 及び Q_2 の一方が3級アルキル、好ましくは t -ブチルで、他方が水素であり、

Q_3 がチオフェニル、フェニル、ナフチル、又はチオナフチルであり、

Q_4 がメチルであり、

Q_5 がヒドロキシル、アミノ、又は $-O-J$ (J は、置換若しくは非置換の加水分解性基である)であり、

$Q_6 \sim Q_8$ が水素、ヒドロキシル、ハロゲン、 $-O-J$ (J は、置換若しくは非置換の加水分解性基である)、並びに置換及び非置換のアルコキシル、アミノ、アルキル、及び $L_1C(O)L_2$ (L_1 は、単結合、 $-O$ 又は $-N$ であり、更に L_2 は、好ましくは、アルキル、ヒドロキシル、アルコキシル又は水素である)から独立に選ばれ、そして更に、 $Q_6 \sim Q_8$ のいずれか1又は2以上がある環の一部を形成してもよく、

Y 及び G が各々酸素であり、

D が窒素であって、隣接する環員原子の各々に単結合で結合しており、

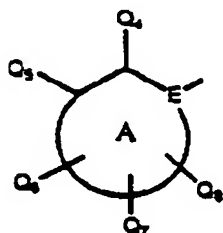
E が炭素であり、

Q_9 が水素であり、

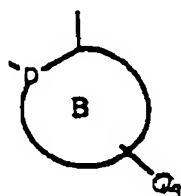
A がフェニルであって、場合により更に置換されており、そして

B が飽和の 9 ～ 10 員二環である複素環、好ましくはデカヒドロイソキノリ
ル又はオクタヒドロチエノ [3 , 2 - c] ピリジニルである、
化合物又はその薬学的に許容できる塩が含まれる。

一定の態様によれば、式 (1) の部分：

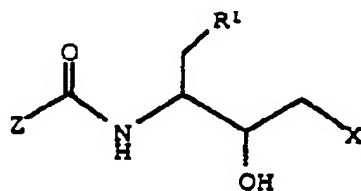


は Z 又は Z' として示され、及び / 又は式 (1) の部分：



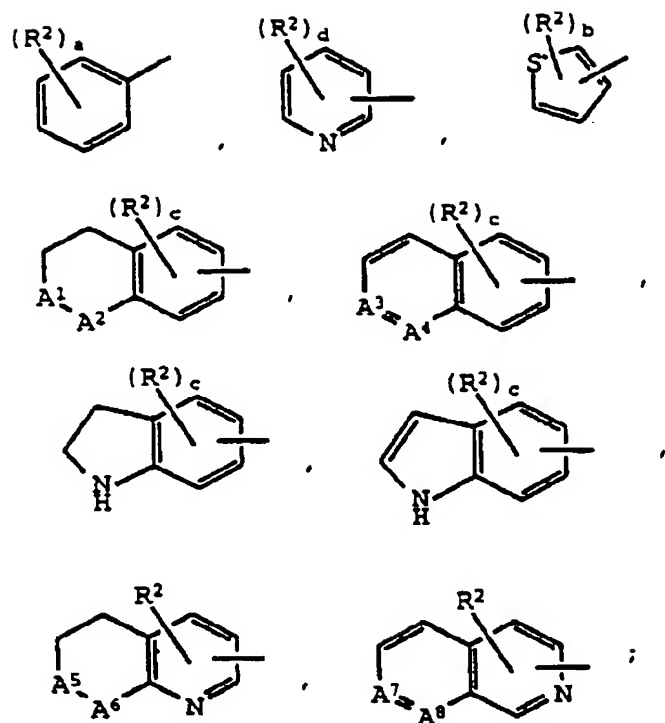
は X 又は X' として示される。

それら態様の一定のものによれば、本化合物は下式 1 (A) 又はその薬学的に
許容できる塩を有する。



[式中、

Z は、下記構造を有する基であり；



{ 式中、

a は、1、2、3、4、又は5であり；

b は、1又は2であり；

c は、1又は2であり；

d は、1、2、3、又は4であり；

各々の R^2 は独立に、水素、ヒドロキシ、チオール、ハロ、アミノ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ、ジ ($C_1 \sim C_4$) アルキルアミノ、ニトロ、カルボキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルチオ、ハロ ($C_1 \sim C_4$) アルキル、ヒドロキシ ($C_1 \sim C_4$) アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルキルチ

オ ($C_1 \sim C_4$) アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、 N - ($C_1 \sim C_4$) アルキルカルバモイル、 $C_1 \sim C_4$ アルキルスルホニル、 N, N - ジ ($C_1 \sim C_4$) アルキルカルバモイル、又は $C_1 \sim C_4$ アルキルスルホニルアミノであり；

A^1 及び A^2 は独立に、 $-CH_2-$ 又は $-N(R^3)-$ であり；

A^3 及び A^4 は独立に、 $-CH_2-$ 又は $-N-$ であり；

A⁵ 及び A⁶ は独立に、-CH₂- 又は -N(R⁷)- であり；

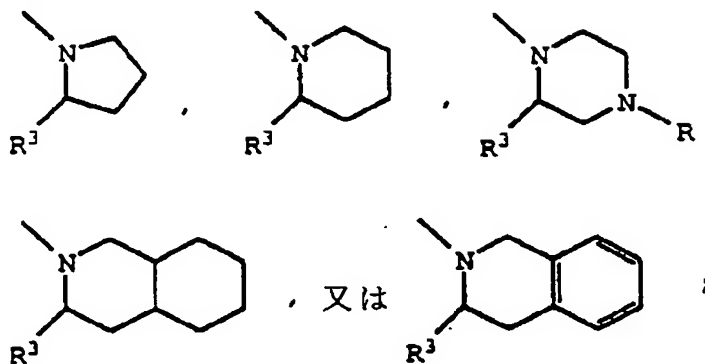
A⁷ 及び A⁸ は独立に、-CH- 又は -N- であり；

R⁸ は、水素又は C₁~C₄ アルキルであり；

R⁹ は、水素又は C₁~C₄ アルキルである。}

R¹ は、アリール又は -S-アリールであり；

X は、下記構造を有する基である。

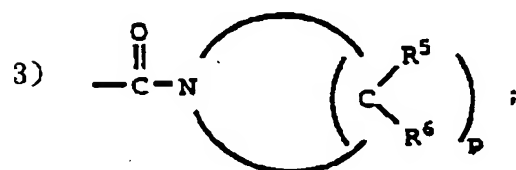
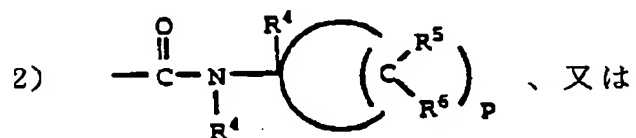


{ 式中、

R は、水素、C₁~C₄ アルキル又は -CH₂-ピリジルであり；

R¹ は、下記構造を有する基である。

1) -C(O)-NR⁴R⁴、



(p は、4 又は 5 であり；

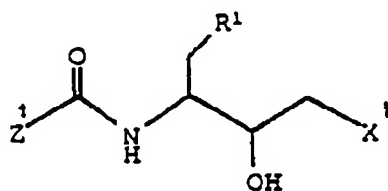
各々の R⁴ は独立に、水素、C₁~C₄ アルキル又はヒドロキシ (C₁~C₄) アルキルであり；そして

R⁵ 及び R⁶ は、水素、ヒドロキシ、C₁~C₄ アルキル、C₁~C₄ アルコキシ、又はヒドロキシ (C₁~C₄) アルキルから独立に選ばれる。))

但し、

- (1) A^1 及び A^2 の一方は $-N(R^3)-$ でなければならず；
- (2) A^1 及び A^2 の両方が $-N(R^3)-$ であってはならず；
- (3) A^3 及び A^4 の両方が $-N-$ であってはならず；
- (4) A^5 及び A^6 の一方は $-N(R^3)-$ でなければならず；
- (5) A^5 及び A^6 の両方が $-N(R^3)-$ であってはならず；
- (6) A^7 及び A^8 の両方が $-N-$ であってはならない。]

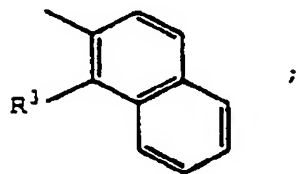
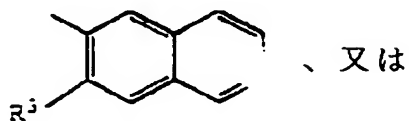
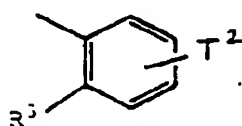
また、それら態様の一定のものによれば、本化合物は下式 1 (B) 又はその薬学的に許容できる塩を有する。



[式中、

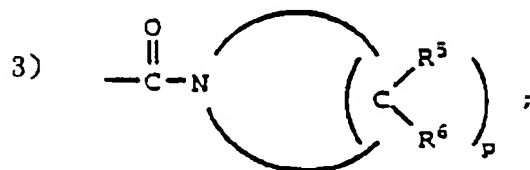
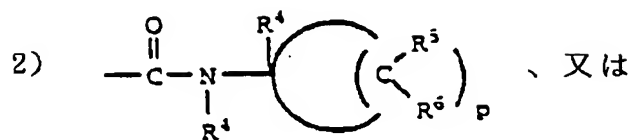
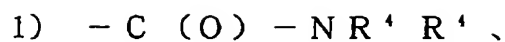
R^1 は、アリール又は $-S-$ アリールであり；

X^1 は、下式を有する基であり；



{ T^1 は、水素、ハロ、又は $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^3 は、下記構造を有する基である。

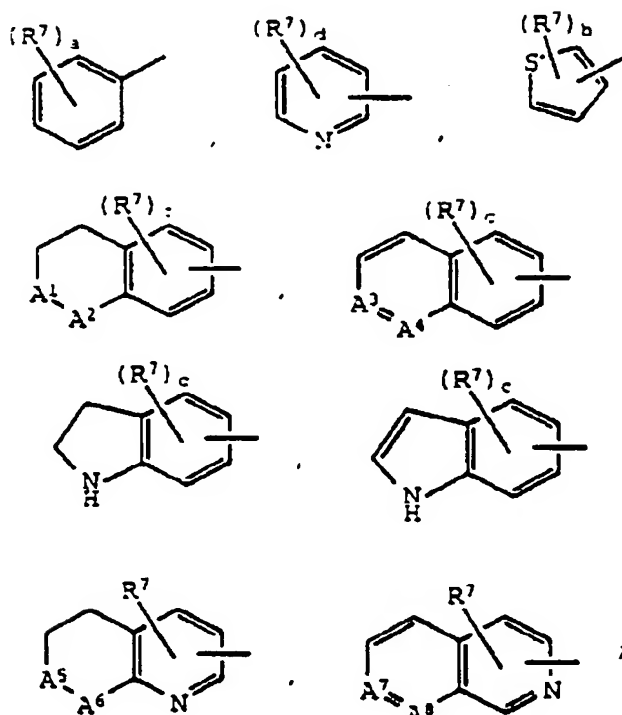


(p は、4 又は 5 であり ;

各々の R^4 は独立に、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又はヒドロキシ ($C_1 \sim C_4$) アルキルであり ; そして

R^5 及び R^6 は、水素、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、又はヒドロキシ ($C_1 \sim C_4$) アルキルから独立に選ばれる。)

Z' は、下記構造を有する基であり ;



{ 式中、

a は、1、2、3、4、又は 5 であり ;

b は、 1 又は 2 であり；

c は、 1 又は 2 であり；

d は、 1、 2、 3、 又は 4 であり；

各々の R^1 は独立に、 水素、 ヒドロキシ、 チオール、 ハロ、 アミノ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ、 ジ ($C_1 \sim C_4$) アルキルアミノ、 ニトロ、 カルボキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルチオ、 ハロ ($C_1 \sim C_4$) アルキル、 ヒドロキシ ($C_1 \sim C_4$) アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルキルチオ ($C_1 \sim C_4$) アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシカルボニル、 カルバモイル、 $N - (C_1 \sim C_4)$ アルキルカルバモイル、 $C_1 \sim C_4$ アルキルスルホニル、 $N, N - ジ (C_1 \sim C_4)$ アルキルカルバモイル、 又は $C_1 \sim C_4$ アルキルスルホニルアミノであり；

A^1 及び A^2 は独立に、 $-CH_2-$ 又は $-N(R^3)-$ であり；

A^3 及び A^4 は独立に、 $-CH-$ 又は $-N-$ であり；

A^5 及び A^6 は独立に、 $-CH_2-$ 又は $-N(R^3)-$ であり；

A^7 及び A^8 は独立に、 $-CH-$ 又は $-N-$ であり；

R^3 は、 水素又は $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^3 は、 水素又は $C_1 \sim C_4$ アルキルである。 }

T^1 は、 水素又は $C_1 \sim C_4$ アルキルである。

但し、

(1) A^1 及び A^2 の一方は $-N(R^3)-$ でなければならず；

(2) A^1 及び A^2 の両方が $-N(R^3)-$ であってはならず；

(3) A^3 及び A^4 の両方が $-N-$ であってはならず；

(4) A^5 及び A^6 の一方は $-N(R^3)-$ でなければならず；

(5) A^5 及び A^6 の両方が $-N(R^3)-$ であってはならず；

(6) A^7 及び A^8 の両方が $-N-$ であってはならない。 }

式 (1) の好ましい種は、 [3 S - (3 R^1 , 4 a R^1 , 8 a R^1 , 2' S', 3' S')] - 2 - [2' - ヒドロキシ - 3' - フェニルチオメチル - 4' - アザ - 5' - オキソ - 5' - (2'' - メチル - 3'' - ヒドロキシフェニル) ペンチル] デカヒドロイソキノリン - 3 - N - t - ブチルカルボキサミド及びその薬学的に許容で

きる塩、特にメタンスルホン酸塩、及びその3''ヒドロキシが上で定義したように-O-Jに転化されたプロドラッグ類似体、特にその二水素リン酸エステル・塩酸塩；及び[6S-(6R', 3aS', 7aR', 2'S', 3'S')] -2-[2'-ヒドロキシ-3'-フェニルチオメチル-4'-アザ-5'-オキソ-5'-(2''-メチル-3''-ヒドロキシフェニル)ペンチル]-オクタヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-6-N-t-ブチルカルボキサミド及びその薬学的に許容できる塩、特にメタンスルホン酸塩、及びその3''ヒドロキシが上で定義したように-O-Jに転化されたプロドラッグ類似体である。

本発明は、更に、有効量の式(1)の化合物又はその薬学的に許容できる塩を希釈剤又は賦形剤の如き薬学的に許容できる製剤上の担体と共に含む医薬製剤を提供する。

本発明は、更に、霊長類の如き宿主又は患者に有効量の本発明の化合物を投与することを含むエイズを治療する方法を提供する。

本発明は、更に、HIV感染細胞、HIV感染を受け易い細胞

又は霊長類の如き宿主又は患者に有効量の本発明の化合物を投与することを含むHIV複製を阻害する方法を提供する。

発明の詳細な説明

本発明は、HIV感染及び／又はエイズを治療するのに有用である、上に記載した通りの式(1)に属する新規な化合物を提供する。

式(1)の化合物は、プロドラッグであってもよい。例えば、 $Q_1 \sim Q_8$ の少なくとも1が上で定義した-O-Jである化合物は、薬物動態学的特性の如きこれら化合物の薬学的特性の向上、例えば、生物学的利用能又は溶解性の向上に役立つプロドラッグとして用いることができる。プロドラッグの調製は、 $Q_1 \sim Q_8$ の少なくとも1が-OHである式(1)の化合物を、例えば、活性化したアミノアシル、ホスホリル又はヘミスクシニル誘導体と反応させることにより行うことができる。

ここで記述する全ての温度は摂氏(℃)である。ここで用いる測定値の全ての単位は、容量単位である液体を除いては重量単位である。

ここで用いる“アルキル”という用語は、好ましくは1～8、より好ましくは1～6、最も好ましくは1～4の炭素原子を有する直鎖基又は分枝鎖基のことをいう。“C₁～C₆アルキル”という用語は、1～6の炭素原子を有する直鎖状又は分枝状のアルキル鎖を表す。適例となるC₁～C₆アルキル基には、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル、ペンチル、neo-ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、及びそれらに類したものが含まれる。“C₁

～C₆アルキル”という用語は、その定義内に“C₁～C₆アルキル”という用語を包含する。

“シクロアルキル”という用語は、好ましくは5～14の環員炭素原子を有する飽和又は部分的に飽和の単環系又は多環系炭素環を表す。適例となるシクロアルキルには、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル及びそれらに類したものの如き、3～7、好ましくは3～6の炭素原子を有する単環が含まれる。適例となるシクロアルキルは、5～7の炭素原子を含有する飽和炭化水素環構造であるC₅～C₇シクロアルキルである。

“アルコキシル”という用語は、-O-アルキルを表す。アルコキシルの例は、酸素原子に結合した1～6の炭素原子を有する直鎖状又は分枝状のアルキル鎖を表すC₁～C₆アルコキシルである。適例となるC₁～C₆アルコキシル基には、メトキシル、エトキシル、プロポキシル、イソプロポキシル、ブトキシル、sec-ブトキシル、t-ブトキシル、ペントキシル、ヘキソキシル、及びそれらに類したものが含まれる。C₁～C₆アルコキシルは、その定義内にC₁～C₆アルコキシルを包含する。

ここで用いる“アリール”という用語は、炭素環系又は複素環系の芳香族の5～14員単環又は多環のことをいう。適例となるアリールには、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、フリル、イソチアゾリル、フラザニル、イソキサゾリル、チアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアジニル、ベンゾ[b]チエニル、ナフト[2,3-b]チアントレニ

ル、イソベンゾフラニル、クロメニル、キサントニル、フェノキサチエニル、インドリジニル、イソインドリル、インドリル、インダゾリル、プリニル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、テトラヒドロキノリニル、シンノリニル、プテリジニル、カルバゾリル、 β -カルボリニル、フェナントリジニル、アクリジニル、ペリミジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、イソチアゾリル、フェノチアジニル、及びフェノキサジニルが含まれる。

“アリアルオキシル”という用語は、 $-O-$ アリアルを表す。

“加水分解性基”という用語は、酸素に結合した場合に、*invivo*でヒドロキシル基に加水分解され得るエステルを形成する基である。場合により置換されていてもよい適例となる加水分解性基には、アシル官能基、スルホン酸エステル官能基、及びリン酸エステル官能基が含まれる。例えば、かかる加水分解性基には、保護又は未保護アミノ酸残基、ヘミスクシン酸残基、及びニコチン酸残基が含まれる。

“ハロゲン”という用語は、塩素、フッ素、臭素又はヨウ素を表す。“ハロ”という用語は、クロロ、フルオロ、プロモ又はヨードを表す。

“炭素環”という用語は、5～7員単環又は7～10員二環の如き、芳香族又は飽和若しくは部分的に飽和の5～14員単環又は多環であって、全ての環員が炭素原子である環を表す。

“複素環”という用語は、5～7員単環又は7～10員二環の如き、芳香族又は飽和若しくは部分的に飽和の5～14員単環又

は多環であって、窒素、酸素及び硫黄から選ばれる1～3のヘテロ原子を有し、そしていずれかの窒素及び硫黄ヘテロ原子が場合により酸化されていてもよく、いずれかの窒素ヘテロ原子が場合により4級化されていてもよい環を表す。この複素環は、いずれかの適当なヘテロ原子で結合していても炭素原子で結合していてもよい。かかる複素環の例には、デカヒドロイソキノリニル、オクタヒドロチエノ[3,2-c]ピリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、アゼビニル、ピロリル、ピロリジニル、ピラゾリル、ピラゾリジニル、イミダゾリル、イソベ

ンゾフラニル、フラザニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、イソキサゾリル、チアントレニル、チアジニル、イソキサゾリジニル、モルホリニル、チアゾリル、チアゾリジニル、イソチアゾリル、キヌクリジニル、イソチアゾリジニル、インドリル、キノリニル、クロメニル、キサンテニル、イソキノリニル、ベンズイミダゾリル、チアジアゾリル、ベンゾピラニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾアゾリル、フリル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル、チエニル、ベンゾチエニル、ベンゾ〔b〕チエニル、ナフト〔2,3-b〕チエニル、チアモルホリニル、チアモルホリニルスルホキシド、チアモルホリニルスルホン、オキサジアゾリル、トリアゾリル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、フェノキサチエニル、インドリジニル、イソインドリル、インダゾリル、プリニル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、テトラヒドロキノリニル、シンノリニル、プテリジニル、

カルバゾリル、 β -カルボリニル、フェナントリジニル、アクリジニル、ペリミジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、イソチアゾリル、フェノチアジニル、及びフェノキサジニルが含まれる。

“チオエーテル”という用語には、フェニルチオ及びナフチルチオの如きS-アリール；複素環が飽和又は部分的に飽和であるS-複素環；S-(C₁~C₇)-シクロアルキル；及びC₁~C₆アルキルチオの如きS-アルキルが含まれる。このチオエーテルでは、-アリール、-複素環、-シクロアルキル、及び-アルキルは、場合により置換されていてもよい。チオエーテルの一例は、硫黄原子に結合した1~6の炭素原子を有する直鎖状又は分枝状のアルキル鎖を表す“C₁~C₆アルキルチオ”である。適例となるC₁~C₆アルキルチオ基には、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブチルチオ、t-ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ、及びそれらに類したものが含まれる。

“メルカプト”という用語は、-SHを表す。

“アミノ”という用語は、 $-NL_1L_2$ (L_1 及び L_2 は、好ましくは、酸素、炭素環、複素環、アルキル、スルホニル及び水素から独立に選ばれる) ; 又は $NC(O)L_1$ (L_1 は、好ましくは、アルキル、アルコキシル、水素又は $-NL_1L_2$ である) を表す。このアリール、アルキル及びアルコキシル基は、場合により置換されていてもよい。アミノの例は、アミノ基に結合した1~4の炭素原子を有する直鎖状又は分枝状のアルキル鎖を表す $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノである。適例となる $C_1 \sim C_4$ アルキ

ルアミノ基には、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、sec-ブチルアミノ、及びそれらに類したものが含まれる。アミノの他の例は、共通のアミノ基に結合した各々1~4の炭素原子を有する2つの直鎖状又は分枝状のアルキル鎖を表すジ ($C_1 \sim C_4$) アルキルアミノである。適例となるジ ($C_1 \sim C_4$) アルキルアミノ基には、ジメチルアミノ、エチルメチルアミノ、メチルプロピルアミノ、エチルイソプロピルアミノ、ブチルメチルアミノ、sec-ブチルエチルアミノ、及びそれらに類したものが含まれる。アミノの例は、スルホニルアミノ部分に結合した1~4の炭素原子を有する直鎖状又は分枝状のアルキル鎖を有する $C_1 \sim C_4$ アルキルスルホニルアミノである。適例となる $C_1 \sim C_4$ アルキルスルホニルアミノ基には、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ、プロピルスルホニルアミノ、イソプロピルスルホニルアミノ、ブチルスルホニルアミノ、sec-ブチルスルホニルアミノ、t-ブチルスルホニルアミノ、及びそれらに類したものが含まれる。

“アシル”という用語は、 $L_1C(O)L_2$ (L_1 は、単結合、 $-O$ 又は $-N$ であり、更に L_2 は、好ましくは、アルキル、アミノ、ヒドロキシル、アルコキシル又は水素である) を表す。このアルキル及びアルコキシル基は、場合により置換されていてもよい。適例となるアシルは、カルボニル部分に結合した1~4の炭素原子を有する直鎖状又は分枝状のアルコキシル鎖である $C_1 \sim C_4$ アルコキシカルボニルである。適例となる $C_1 \sim C_4$ アルコキシカルボニル基には、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキ

シカルボニル、及びそれらに類したものが含まれる。他の適例となるアシルは、 L_1 が単結合であり、 L_2 がアルコキシル、水素、又はヒドロキシルであるカルボキシである。更に適例となるアシルは、カルバモイル部分の窒素原子に結合した1～4の炭素原子を有する直鎖状又は分枝状のアルキル鎖である $N-(C_1 \sim C_4)$ アルキルカルバモイル(L_1 は単結合であり、 L_2 はアミノである)である。適例となる $N-(C_1 \sim C_4)$ アルキルカルバモイル基には、 N -メチルカルバモイル、 N -エチルカルバモイル、 N -プロピルカルバモイル、 N -イソプロピルカルバモイル、 N -ブチルカルバモイル、及び N -*t*-ブチルカルバモイル、及びそれらに類したものが含まれる。尚も他の適例となるアシルは、カルバモイル部分の窒素原子に結合した各々1～4の炭素原子を有する2つの直鎖状又は分枝状のアルキル鎖を有する N,N -ジ($C_1 \sim C_4$)アルキルカルバモイルである。適例となる N,N -ジ($C_1 \sim C_4$)アルキルカルバモイル基には、 N,N -ジメチルカルバモイル、 N,N -エチルメチルカルバモイル、 N,N -メチルプロピルカルバモイル、 N,N -エチルイソプロピルカルバモイル、 N,N -ブチルメチルカルバモイル、 N,N -*sec*-ブチルエチルカルバモイル、及びそれらに類したものが含まれる。

“スルフィニル”という用語は、 $-SO-L_2$ (L_2 は、好ましくは、アルキル、アミノ、アリール、シクロアルキル又は複素環である)を表す。このアルキル、アリール、シクロアルキル及び複素環は、全て場合により置換されていてもよい。

“スルホニル”という用語は、 $-SO_2-L_2$ (L_2 は、好ましくは、アルキル、アリール、シクロアルキル、複素環又はアミ

ノである)を表す。このアルキル、アリール、シクロアルキル及び複素環は、全て場合により置換されていてもよい。スルホニルの例は、スルホニル部分に結合した1～4の炭素原子を有する直鎖状又は分枝状のアルキル鎖である $C_1 \sim C_4$ アルキルスルホニルである。適例となる $C_1 \sim C_4$ アルキルスルホニル基には、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、*sec*-ブチルスルホニル、*t*-ブチルスルホニル、及び

それらに類したものが含まれる。

上に示したように、多くの基が場合により置換される。ここでの全ての式について、全ての化学基は、たとえそれら化学基の定義が、それらの基が置換又は無置換であることを明瞭に述べていなくても、そのような基の原子価がそのような置換を許す限り、置換されていることも無置換であることもできる。例えば、ある基が単にアルキルとだけ定義されていても、それは置換アルキルであることも無置換アルキルであることもできる。アルキル及びアリールについての置換基の例には、メルカプト、チオエーテル、ニトロ(NO_2)、アミノ、アリールオキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、及びアシル、並びにアリール、シクロアルキル及び飽和及び部分的に飽和の複素環が含まれる。複素環及びシクロアルキルについての置換基の例には、アルキル及びアリールについて上に列挙した置換基、並びにアリール及びアルキルが含まれる。

適例となる置換アリールには、ハロ、ヒドロキシ、ホルホルノ ($\text{C}_1 \sim \text{C}_4$) アルコキシカルボニル、ピリジル ($\text{C}_1 \sim \text{C}_4$) アルコキシカルボニル、ハロ ($\text{C}_1 \sim \text{C}_4$) アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$

アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルコキシ、カルボキシ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、 $\text{N} - (\text{C}_1 \sim \text{C}_4)$ アルキルカルバモイル、アミノ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキルアミノ、ジ ($\text{C}_1 \sim \text{C}_4$) アルキルアミノ又は式 $-(\text{CH}_2)_a - \text{R}^1$ の基 (a は、1、2、3又は4であり； R^1 は、ヒドロキシ、($\text{C}_1 \sim \text{C}_4$) アルコキシ、カルボキシ、($\text{C}_1 \sim \text{C}_4$) アルコキシカルボニル、アミノ、カルバモイル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキルアミノ又はジ ($\text{C}_1 \sim \text{C}_4$) アルキルアミノである) から独立に選ばれる1又は2以上の置換基、好ましくは1～3の置換基で置換されたフェニル又はナフチル環が含まれる。

他の置換アルキルは、1～4の炭素原子をそれに結合した1～3のハロゲン原子と共に有する直鎖状又は分枝状のアルキル鎖を表すハロ ($\text{C}_1 \sim \text{C}_4$) アルキルである。適例となるハロ ($\text{C}_1 \sim \text{C}_4$) アルキル基には、クロロメチル、2-ブロモエチル、1-クロロイソプロピル、3-フルオロプロピル、2, 3-ジブロムブチル、3-クロロイソブチル、ヨード-*t*-ブチル、トリフルオロメチル、及

びそれらに類したものが含まれる。

他の置換アルキルは、1～4の炭素原子をそれに結合したヒドロキシ基と共に有する直鎖状又は分枝状のアルキル鎖を表すヒドロキシ(C₁～C₄)アルキルである。適例となるヒドロキシ(C₁～C₄)アルキル基には、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシイソプロピル、4-ヒドロキシブチル及びそれらに類したものが含まれる。

尚も他の置換アルキルは、直鎖状又は分枝状のC₁～C₄アルキル基であってそれに結合したC₁～C₄アルキルチオ基を有す

るC₁～C₄アルキルチオ(C₁～C₄)アルキルである。適例となるC₁～C₄アルキルチオ(C₁～C₄)アルキル基には、メチルチオメチル、エチルチオメチル、プロピルチオプロピル、sec-ブチルチオメチル、及びそれらに類したものが含まれる。

尚も適例となる他の置換アルキルは、1～4の炭素原子をそれに結合した複素環と共に有する直鎖状又は分枝状のアルキル鎖である複素環(C₁～C₄)アルキルである。適例となる複素環(C₁～C₄)アルキルには、ピロリルメチル、キノリルメチル、1-インドリルエチル、2-フリルエチル、3-チエン-2-イルプロピル、1-イミダゾリルイソプロピル、4-チアゾリルブチル及びそれらに類したものが含まれる。

尚も他の置換アルキルは、1～4の炭素原子をそれに結合したアリール基と共に有する直鎖状又は分枝状のアルキル鎖であるアリール(C₁～C₄)アルキルである。適例となるアリール(C₁～C₄)アルキル基には、フェニルメチル、2-フェニルエチル、3-ナフチルプロピル、1-ナフチルイソプロピル、4-フェニルブチル及びそれらに類したものが含まれる。

この複素環は、例えば、ハロ、ハロ(C₁～C₄)アルキル、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄アルコキシ、カルボキシ、C₁～C₄アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-(C₁～C₄)アルキルカルバモイル、アミノ、C₁～C₄アルキルアミノ、ジ(C₁～C₄)アルキルアミノ又は構造-(CH₂)_a-R⁷(aは1、2、3又は4であり、R⁷はヒドロキシ、C₁～C₄アルコキシ、カルボキシ、C₁～C₄

アルコキシカルボニル、アミノ、カルバモイル、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ又はジ
($C_1 \sim$

C_4) アルキルアミノである) を有する基から独立に選ばれる 1、2 又は 3 の置
換基で置換されていてもよい。

置換複素環の例には、3-N- α -ブチルカルボキサミドデカヒドロイソキノ
リニル、6-N- α -ブチルカルボキサミドオクタヒドロチエノ [3,2-c
] ピリジニル、3-メチルイミダゾリル、3-メトキシピリジル、4-クロロキ
ノリニル、4-アミノチアゾリル、8-メチルキノリニル、6-クロロキノキサ
リニル、3-エトキシピリジル、6-メトキシベンズイミダゾリル、4-ヒドロ
キシフリル、4-メチルイソキノリニル、6, 8-ジブロモキノリニル、4, 8
-ジメチルナフチル、2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニル
、N-メチルキノリン-2-イル、2- α -ブトキシカルボニル-1,2,3,4
-イソキノリン-7-イル及びそれらに類したものが含まれる。

A 及び B により表される適例となる複素環系には、(1) チエニル、ピロリル
、イミダゾリル、ピラゾリル、フリル、イソチアゾリル、フラザニル、イソキサ
ゾリル、チアゾリル及びそれらに類したものの如き 5 員単環基；(2) ピリジル
、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアジニル及びそれらに類した
ものの如き 6 員単環基；及び(3) デカヒドロイソキノリニル、オクタヒドロ
チエノ [3,2-c] ピリジニル、ベンゾ [b] チエニル、ナフト [2,3-b]
チアントレニル、イソベンゾフラニル、クロメニル、キサントニル、及びそれら
の完全飽和又は部分飽和の類似体の如き多環系複素環基が含まれる。

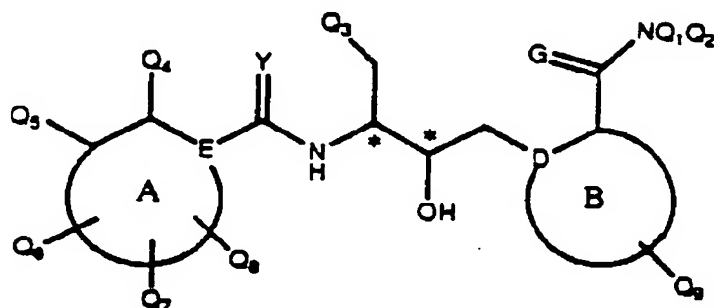
シクロアルキルは、ハロ、ハロ ($C_1 \sim C_4$) アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、カルボキシ、 $C_1 \sim C_4$

アルコキシカルボニル、カルバモイル、N- ($C_1 \sim C_4$) アルキルカルバモイル
、アミノ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ、ジ ($C_1 \sim C_4$) アルキルアミノ又は構造-
(CH_2)_a-R' (a は 1、2、3 又は 4 であり、R' はヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アル
コキシ、カルボキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシカルボニル、アミノ、カルバモイル、

C₁ ~ C₄アルキルアミノ又はジ(C₁ ~ C₄)アルキルアミノである)を有する基から独立に選ばれる1、2又は3の置換基で場合により置換されていてもよい。適例となる置換シクロアルキル基には、3-メチルシクロペンチル、4-エトキシシクロヘキシル、5-カルボキシシクロヘプチル、6-クロロシクロヘキシル及びそれらに類したものが含まれる。

適例となる置換加水分解性基には、N-ベンジルグリシル、N-Cbz-L-バリル、及びN-メチルのニコチン酸エステルが含まれる。

本発明の化合物は、下式(1)において星印により示される少なくとも2の不斉中心を有する。



これら不斉中心の結果として、本発明の化合物は何らかの可能な立体異性体で存在するので、光学活性体であってもラセミ体であってもよい立体異性体の混合物で用いることも、本質的に純粋な立体異性体、即ち少なくとも95%純度の立体異性体として単独で用いることもできる。全ての非対称体、つまり個々の立体異性体及びそれらの組み合わせ体は、本発明の範囲内に属する。

個々の立体異性体は、それらのそれぞれの前駆体から上記の操作により、つまりラセミ混合物を分割することにより又はジアステレオマーを分離することにより、調製することができる。分割は、分割剤の存在下で、当該技術分野で公知のクロマトグラフィーにより又は結晶化の繰り返しにより又はこれら方法の何らかの組み合わせにより行うことができる。分割に関する更なる詳細は、Jacquesら, *Enantiomers, Racemates, and Resolutions*, John Wiley & Sons 1981に見出すことができる。

好ましくは、本発明の化合物は実質的に純粋である、即ち50%を上回る純度である。より好ましくは、本化合物は少なくとも75%純度である。尚もより好

ましくは、本化合物は 90% よりも高い純度である。尚もより好ましくは、本化合物は少なくとも 95% 純度、より好ましくは、少なくとも 97% 純度、最も好ましくは少なくとも 99% 純度である。

上に挙げたように、本発明は、式 (1) により定義される化合物の薬学的に許容できる塩を包含する。この発明の化合物は、十分に酸性の官能基、又は十分に塩基性の官能基、又は両方の官能基を有することができるので、多くの無機又は有機の塩基、及び無機及び有機の酸のいずれかと反応して、薬学的に許容できる塩

を形成することができる。

ここで用いる“薬学的に許容できる塩”という用語は、生物に実質的に無毒である上式の化合物の塩のことをいう。適例となる薬学的に許容できる塩には、本発明の化合物と鉱酸若しくは有機酸又は無機塩基との反応により調製される塩が含まれる。一般に、これら反応体を、酸付加塩についてはジエチルエーテル又はベンゼン、塩基付加塩については水又はアルコール類の如き共通の溶媒中で混合する。塩は普通約 1 時間から約 10 日間以内に溶液から析出するで、濾過又は他の慣用的方法により単離することができる。かかる塩は酸付加塩及び塩基付加塩として知られている。

酸付加塩を生成させるのに用いることができる酸は、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、リン酸、及びそれらに類したものの如き無機酸、及び p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、シュウ酸、p-ブロモフェニルスルホン酸、炭酸、スクシン酸、クエン酸、安息香酸、酢酸、及びそれらに類したものの如き有機酸である。

薬学的に許容できる塩の例は、硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、重亜硫酸塩、リン酸塩、一水素リン酸塩、二水素リン酸塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、デカン酸塩、カプリル酸塩、アクリル酸塩、ギ酸塩、イソ酪酸塩、カプロン酸塩、ヘプタン酸塩、プロピオン酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、スクシン酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、1,4-ブチン二酸塩、

1,6-ヘキシジン二酸塩、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ヒ

ドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、フタル酸塩、スルホン酸塩、キシレンスルホン酸塩、フェニル酢酸塩、フェニルプロピオン酸塩、フェニル酪酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、 γ -ヒドロキシ酪酸塩、グリコール酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、プロパンスルホン酸塩、ナフタレン-1-スルホン酸塩、ナフタレン-2-スルホン酸塩、マンデル酸塩及びそれらに類したものである。

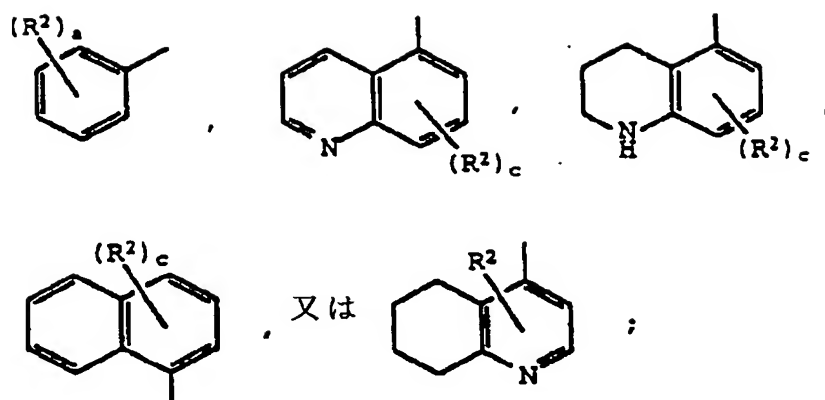
好ましい薬学的に許容できる酸付加塩は、塩酸及び臭化水素酸の如き鉱酸で形成される塩、及びマレイン酸及びメタンスルホン酸の如き有機酸で形成される塩である。

塩基付加塩には、アンモニウム又はアルカリ金属又はアルカリ土類金属の水酸化物、炭酸塩、重炭酸塩、及びそれらに類したものの如き無機及び有機の塩基から誘導される塩が含まれる。かくして、この発明の塩を調製するのに有用なかかる塩基には、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化アンモニウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウム、水酸化カルシウム、炭酸カルシウム及びそれらに類したものが含まれる。カリウム及びナトリウム塩型が特に好ましい。

この発明の塩の一部を形成する特定の対イオンは、その塩が全体として薬学的に許容できる限り、及びその対イオンが全体としてその塩の望ましくない性質の一因とならない限り、臨界的性質のものではないことを認識すべきである。

一定の化合物は、

Zが下記構造を有する基であり；



R^1 が水素、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、ハロ、アミノ、ニトロ、又はトリフルオロメチルであり；

a が 1、2、又は 3 であり；

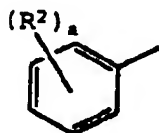
c が 1 であり；そして

R^1 が $-C(O)-NR^1R^1$ である、

上の式 1 (A) の化合物又はその薬学的に許容できる塩である。

これら化合物のうち、より好ましいのは、

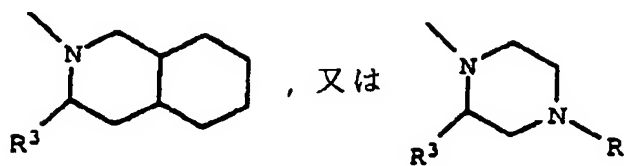
Z が



であり；

R^2 が水素、メチル、エチル、プロピル、クロロ、フルオロ、ヒドロキシ、又はアミノであり；

X が



であり；

R が $-CH_2-$ ピリジルであり；

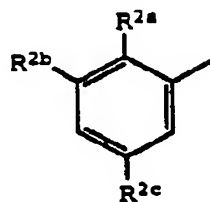
R¹ がフェニル又は $-S-$ フェニルであり；そして

R² が $-C(O)NH(R')$ である、

化合物又はその薬学的に許容できる塩である。

これら化合物のうち、特に好ましいのは、

Z が



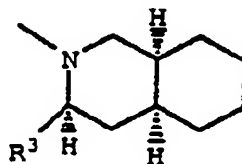
であり；

R^{2a} がメチル、エチル、又はプロピルであり；

R^{2b} が水素、ヒドロキシ、又はアミノであり；

R^{2c} が水素、ヒドロキシ、又はアミノであり；

X が



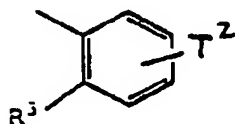
であり；そして

R³ が $-C(O)NH(t\text{-ブチル})$ である、

化合物又はその薬学的に許容できる塩である。

他の一定の化合物は、

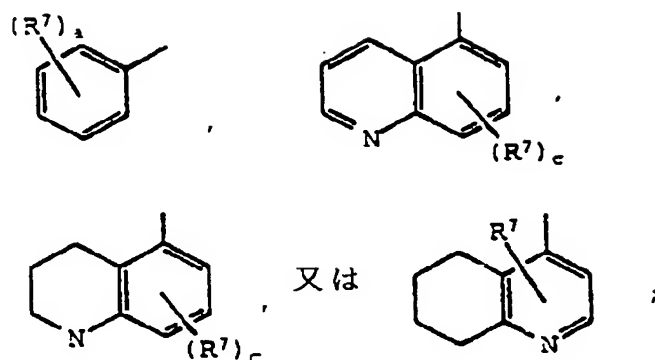
X¹ が



であり；

T^1 が水素又はメチルであり；

Z^1 が下記構造を有する基であり；



R^7 が水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、ハロ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシであり；

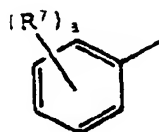
a が 1、2、又は 3 であり；

c が 1 である、

上の式 1 (B) の化合物又はその薬学的に許容できる塩である。

これら化合物のうち、より好ましいのは、

Z^1 が



であり；

R^7 が水素、メチル、エチル、ヒドロキシ、アミノ、クロロであり；

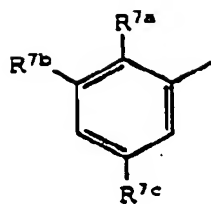
R^1 が $-S-$ フェニル又は $-S-$ ナフト-2-イルであり；そして

R^2 が $-C(O)NR'R'$ である、

化合物又はその薬学的に許容できる塩である。

これら化合物のうち、特に好ましいのは、

Z^1 が



であり；

R^{7a} が水素、メチル、エチル、クロロ、ブロモ、又はフルオロであり；

R^{7b} が水素、ヒドロキシ、クロロ、又はアミノであり；

R^{7c} が水素、ヒドロキシ、又はアミノであり；

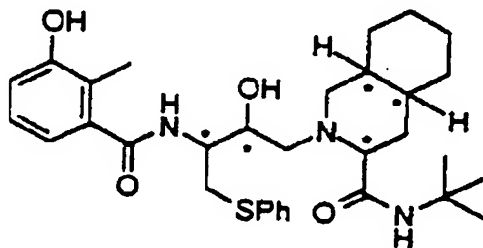
R^3 が $-C(O)NH$ (t-ブチル) である、

化合物又はその薬学的に許容できる塩である。

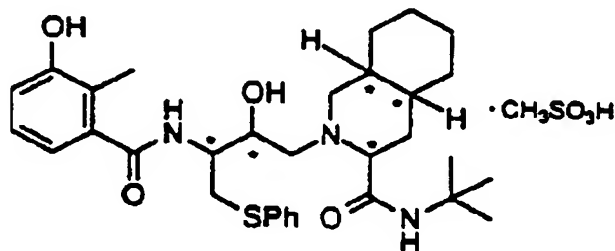
好ましい化合物は、

2-[2'-ヒドロキシ-3'-フェニルチオメチル-4'-

アザ-5'-オキソ-5'-(2"-メチル-3"-ヒドロキシフェニル)ペンチル]
デカヒドロイソキノリン-3-N-t-ブチルカルボキサミド；

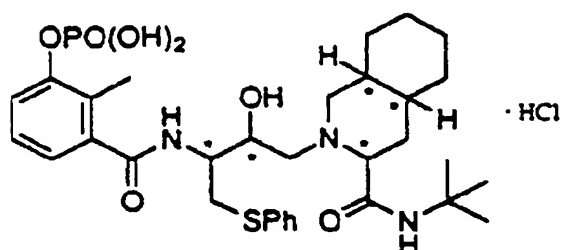


2-[2'-ヒドロキシ-3'-フェニルチオメチル-4'-アザ-5'-オキソ
-5'-(2"-メチル-3"-ヒドロキシフェニル)ペンチル]デカヒドロイソ
キノリン-3-N-t-ブチルカルボキサミド・メタンスルホン酸塩；

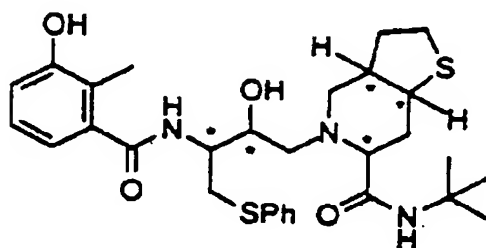


2-[2'-ヒドロキシ-3'-フェニルチオメチル-4'-アザ-5'-オキソ

－5'－(2''-メチル－3''-ヒドロキシフェニル)ペンチル]デカヒドロイソキノリン－3－N－t-ブチルカルボキサミド3''-ニ水素リン酸エステル・塩酸塩：

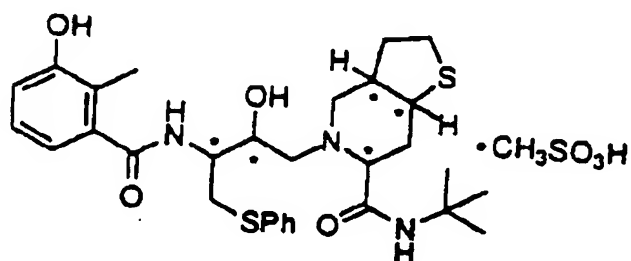


2－[2'-ヒドロキシ－3'-フェニルチオメチル－4'-アザ－5'-オキソ－5'－(2''-メチル－3''-ヒドロキシフェニル)ペンチル]－オクタヒドロ－チエノ[3,2-c]ピリジン－6－N－t-ブチルカルボキサミド：



及び

2－[2'-ヒドロキシ－3'-フェニルチオメチル－4'-アザ－5'-オキソ－5'－(2''-メチル－3''-ヒドロキシフェニル)ペンチル]－オクタヒドロ－チエノ[3,2-c]ピリジン－6－N－t-ブチルカルボキサミド・メタンスルホン酸塩：

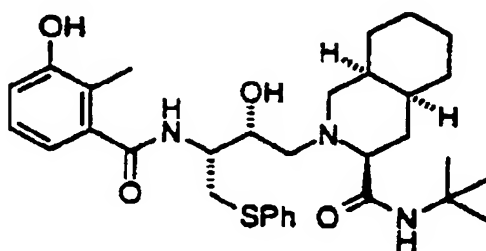


である。

上の5つの式の各々は、5つの不斉中心を有するので、32の個々の立体異性体の群から選ばれる化合物及び2又は3以上の立体異性体のあらゆる混合物を規定する。

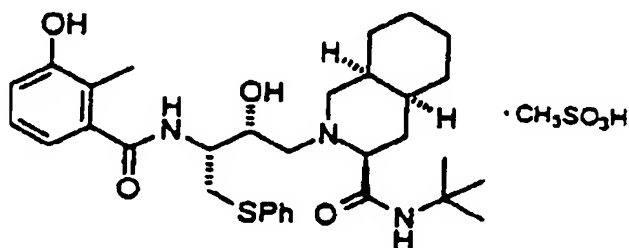
これら化合物の好ましい立体異性体は、

[3S-(3R', 4aR', 8aR', 2'S', 3'S')] - 2 - [2'-ヒドロキシ-3'-フェニルチオメチル-4'-アザ-5'-オキソ-5'-(2"-メチル-3"-ヒドロキシフェニル)ペンチル]デカヒドロイソキノリン-3-N-t-ブチルカルボキサミド:

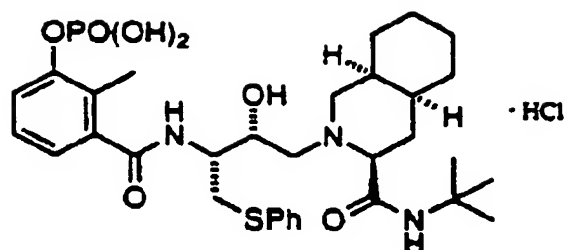


[3S-(3R', 4aR', 8aR', 2'S', 3'S')] - 2 - [2'-ヒドロキシ-3'-フェニルチオメチル-4'-アザ-5'-オキソ-5'-(2"-メチル-3"-ヒドロキシ

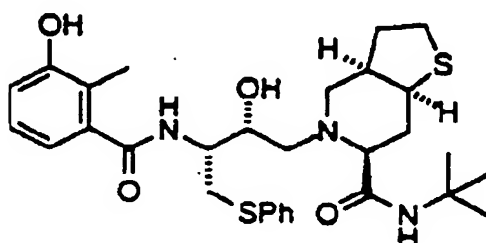
シフェニル)ペンチル]デカヒドロイソキノリン-3-N-t-ブチルカルボキサミド・メタンスルホン酸塩:



[3S-(3R', 4aR', 8aR', 2'S', 3'S')] - 2 - [2'-ヒドロキシ-3'-フェニルチオメチル-4'-アザ-5'-オキソ-5'-(2"-メチル-3"-ヒドロキシフェニル)ペンチル]デカヒドロイソキノリン-3-N-t-ブチルカルボキサミド3"-ニ水素リン酸エステル・塩酸塩:

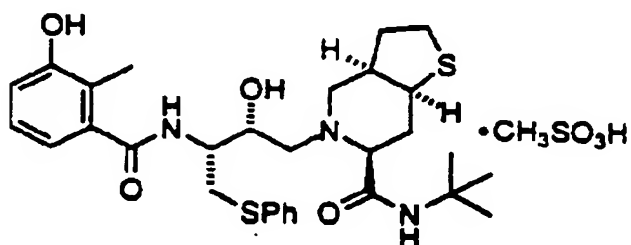


[6 S - (6 R' , 3 a S' , 7 a R' , 2' S' , 3' S')] - 2 - [2' - ヒドロキシ - 3' - フェニルチオメチル - 4' - アザ - 5' - オキソ - 5' - (2'' - メチル - 3'' - ヒドロキシフェニル) ペンチル] - オクタヒドロ - チエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 6 - N - t - ブチルカルボキサミド :



及び

[6 S - (6 R' , 3 a S' , 7 a R' , 2' S' , 3' S')] - 2 - [2' - ヒドロキシ - 3' - フェニルチオメチル - 4' - アザ - 5' - オキソ - 5' - (2'' - メチル - 3'' - ヒドロキシフェニル) ペンチル] - オクタヒドロ - チエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 6 - N - t - ブチルカルボキサミド ・ メタンスルホン酸塩 :

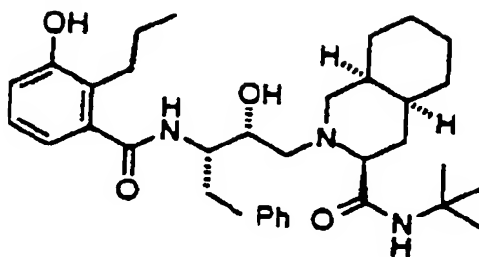


である。

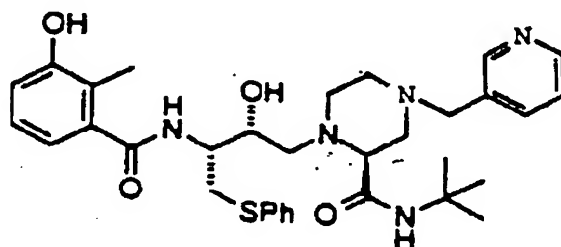
本発明のその他の化合物として、

[3 S - (3 R' , 4 a R' , 8 a R' , 2' S' , 3' R')] - 2 - [2' - ヒドロキシ - 3' - フェニルメチル - 4' -

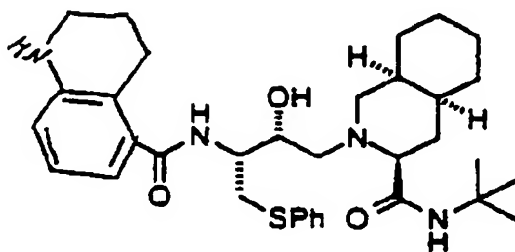
アザ-5'-オキソ-5'-(2"-プロピル-3"-ヒドロキシフェニル)ペンチル] デカヒドロ
ロイソキノリン-3-N-*l*-ブチルカルボキサミド ;



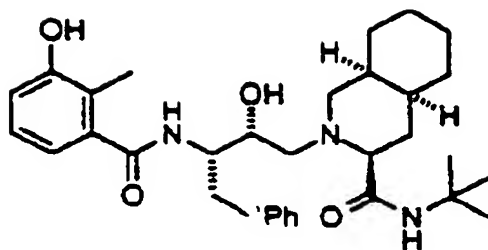
[2S-(2R', 2'S', 3'S')] -1- [2'-ヒドロキシ-3'-フェニルチオメチル-4'-アザ-5'-
'-オキソ-5'-(3"-ヒドロキシ-2"-メチルフェニル)ペンチル] -4-ピリド-3"-イル
メチルピペラジン-2-N-*l*-ブチルカルボキサミド ;



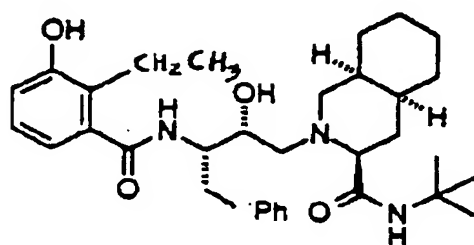
[3S-(3R', 4aR', 8aR', 2'S', 3'R')] -2- [2'-ヒドロキシ-3'-フェニルチオメチル
-4'-アザ-5'-オキソ-5'-(1", 2", 3", 4"-テトラヒドロキノリン-5"-イル)ペンチル
] デカヒドロロイソキノリン-3-N-*l*-ブチルカルボキサミド ;



[3S-(3R', 4aR', 8aR', 2'S', 3'R')] -2- [2'-ヒドロキシ-3'-フェニルメチル-4'-
アザ-5'-オキソ-5'-(2"-メチル-3"-ヒドロキシフェニル)ペンチル] デカヒドロ
ロイソキノリン-3-N-*l*-ブチルカルボキサミド ;



[3S-(3R', 4aR', 8aR', 2'S', 3'R')] -2-[2'-ヒドロキシ-3'-フェニルメチル-4'-アザ-5'-オキソ-5'-(2"-エチル-3"-ヒドロキシフェニル)ペンチル]デカヒドロイソキノリン-3-N-t-ブチルカルボキサミド;



[2'R-(2'R', 3'S')] -N-t-ブチル-2-[2'-ヒドロキシ-3'-ナフト-2-イルチオメチル-4'-アザ-5'-オキソ-5'-(1", 2", 3", 4"-テトラヒドロキノリン-5"-イル)ペンチル]ベンズアミド;

[2'R-(2'R', 3'S')] -N-t-ブチル-2-[2'-ヒドロキシ-3'-ナフト-2-イルチオメチル-4'-アザ-5'-オキソ-5'-(2"-メチル-3"-ヒドロキシフェニル)ペンチル]ベンズアミド;

[2'R-(2'R', 3'S')] -N-t-ブチル-2-[2'-ヒドロキシ-3'-ナフト-2-イルチオメチル-4'-アザ-5'-オキソ-5'-(2"-メチル-3", 5"-ジアミノフェニル)ペンチル]ベンズアミド;

[2'R-(2'R', 3'S')] -N-t-ブチル-2-[2'-ヒドロキシ-3'-ナフト-2-イルチオメチル-4'-アザ-5'-オキソ-5'-(2"-メチル-3"-ヒドロキシフェニル)ペンチル]-1-ナフチルアミド; および

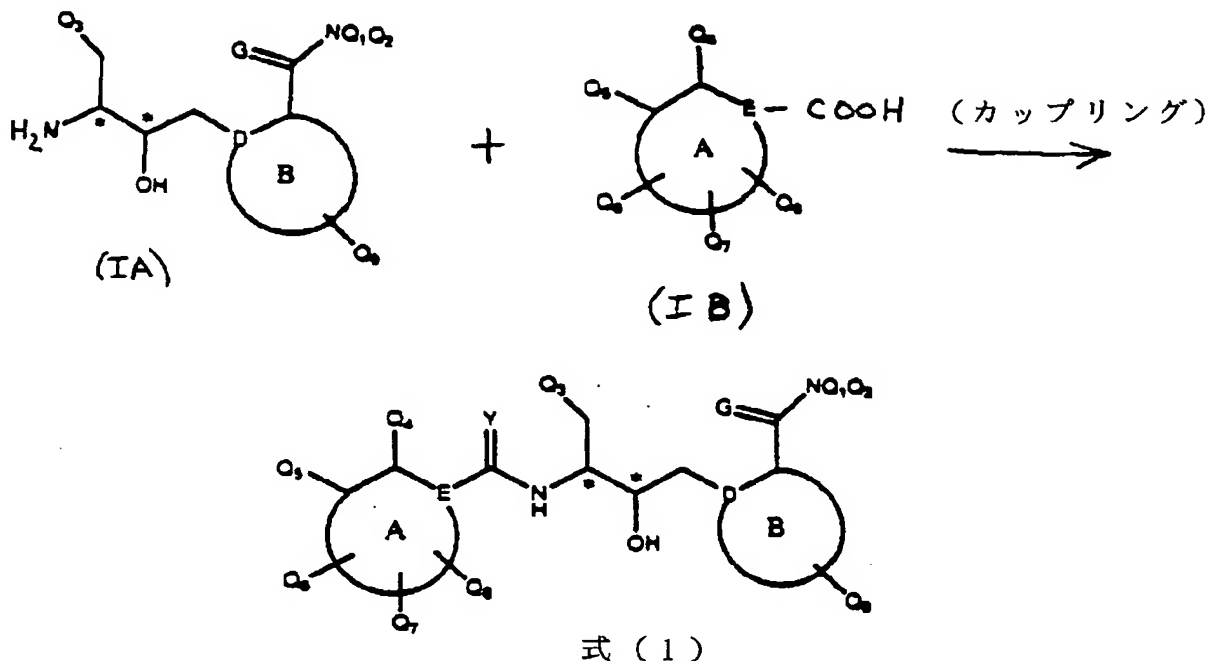
[2'R-(2'R', 3'S')] -N-t-ブチル-2-[2'-ヒドロキシ-3'-ナフト-2-イルチオメチル-4'-アザ-5'-オキソ-5'-(2"-クロロ-3"-

アミノフェニル)ペンチル]-1-ナフチルアミド;

または以上の最も好ましい化合物のいずれかの医薬上許される塩が挙げられる。

式1の化合物は下記の反応Iに従って調製し得る。

反応 I



(式中、可変記号は上記式1につき定義されたとおりである)

反応Iは、式IAの適当に置換されたアミンを、非プロトン性溶媒または溶媒の混合物中で式IBの適当に置換されたカルボン酸反応体と反応させることにより行われる、アミドまたはペプチドの合成に普通に使用される通常のカップリング反応である。その反

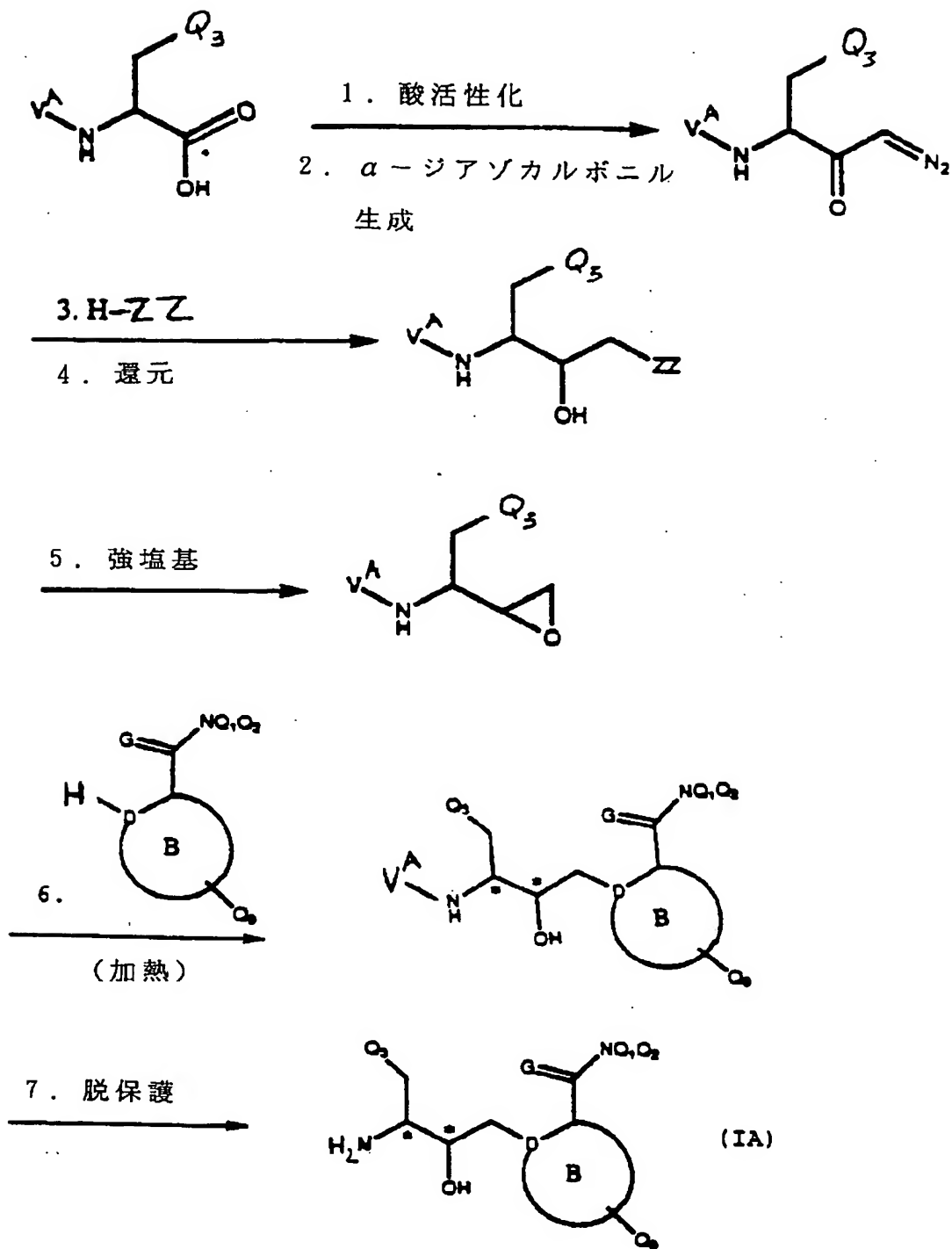
応は、典型的には促進剤の存在下または不在下、好ましくは促進剤の存在下で、及びカップリング剤の存在下で行われる。この反応に典型的な非プロトン性溶媒は、テトラヒドロフランおよびジメチルホルムアミド、またはこのような溶媒の混合物である。その反応は典型的には約-30℃～約25℃の温度で行われる。アミン反応体は、一般に等モル量～わずかに過剰のカップリング剤の存在下で、カルボン酸反応体に対し等モル量の割合で使用される。典型的なカップリング試薬として、カルボジイミド、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)およびN,N'-ジエチルカルボジイミド、イミダゾール、例えばカルボニルジイミダゾール、

並びにビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィンクロリド(BOP-Cl)またはN-エトキシカルボニル-2-エトキシ-1,2-ジヒドロキノリン(EEDQ)の如き試薬が挙げられる。この反応に好ましいカップリング試薬はDCCである。促進剤がこの反応に含まれることが好ましい。好ましい促進剤はヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(HOBT・H₂O)である。

反応が一旦完結すると、化合物を、所望により当業界で知られている操作により単離してもよく、例えば、化合物を結晶化し、次に濾過により回収してもよく、または反応溶媒を抽出、蒸発またはデカンテーションにより除去してもよい。化合物は、所望により普通の技術、例えば、結晶化またはシリカゲルもしくはアルミナの如き固体担体によるクロマトグラフィーにより更に精製してもよい。

式IAの出発化合物は反応スキームAに示された操作に従って調製し得る。

反応スキーム A



(式中、

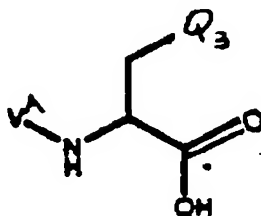
 V^A はアミノ保護基であり、B、D、G、 Q_1 、 Q_2 、 Q_3 および Q_4 は、それらが式(1)につき先に定義さ

れているのと同様に定義され、かつ

ZZはハロである)

上記の反応スキームAは、連続の順序で反応1～7を行うことにより行われる。反応が一旦完結すると、所望により、中間体化合物を、当業界で知られている操作により単離してもよく、例えば、化合物を結晶化し、次に濾過により回収してもよく、または反応溶媒を抽出、蒸発またはデカンテーションにより除去してもよい。中間体化合物は、反応スキームの次の工程を行う前に、所望により、普通の技術、例えば結晶化またはシリカゲルもしくはアルミナの如き固体担体によるクロマトグラフィーにより更に精製してもよい。

反応A.1は、構造式：



を有するアミノ保護カルボン酸反応体を、当業界で知られている条件下で対応する混合酸無水物に変換することにより行われる。例えば、アミノ保護カルボン酸反応体を、好ましくは酸脱除剤の存在下でイソブチルクロロホルメートの如きC₁ - C₄アルキルクロロホルメートと反応させてもよい。好ましい酸脱除剤はトリアルキルアミン、好ましくはトリエチルアミンである。その反応は、

典型的には酢酸エチルの如き非プロトン性溶媒中で行われる。溶媒選択は、使用される溶媒が進行している反応に不活性であり、かつ反応体が十分に可溶化されて所望の反応を行う限り、重要ではない。得られる混合酸無水物反応体を、更に単離または精製しないで反応A.2に使用することが好ましい。

反応A.2は2工程で行われる。まず、エーテル溶媒、好ましくはジエチルエーテルの層で覆われた水酸化ナトリウムの溶液を、大過剰のN-メチル-N-ニトロ-N-ニトロソグアニジンと反応させてジアゾメタン反応体を生成する。水酸化ナトリウムを約4～6モル/リットルの水酸化ナトリウムを有する水溶液として使用することが好ましい。この反応が一旦実質的に完結すると、有機層を水酸化カリウ

ムの如き乾燥剤で乾燥する。次に、この溶液を上記の反応A.1からの混合酸無水物と反応させて対応する α -ジアゾカルボニル化合物を生成する。そのジアゾメタン反応体は単離または精製しないでこの反応に使用することが好ましい。その反応は典型的には約-50℃～約-10℃、好ましくは約-20℃の温度で行われる。

反応A.3において、反応A.2で調製された α -ジアゾカルボニル化合物を、典型的にはジエチルエーテルの如き非プロトン性溶媒中で式H-22（式中、22はハロである）の酸と反応させて α -ハロカルボニル化合物を生成する。好ましい酸反応体は、対応する α -クロロカルボニル化合物を与える塩酸である。その反応は典型的には約-30℃～約0℃の温度で行われる。溶媒選択は、使用される溶媒が進行している反応に不活性であり、かつ反応体が十分に可溶化されて所望の反応を行う限り、重要ではない。酸反応

体は、その反応が実質的に完結することが明らかになるまで、典型的には少しずつ増量しながら無水ガスの形態で添加される。その反応は薄層クロマトグラフィーにより監視し得る。

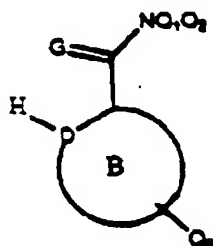
反応A.4において、反応A.3で調製された化合物のカルボニル部分を、当業界で知られている通常の条件を使用して還元し、対応する α -クロロヒドロキシ化合物を生成する。例えば、反応A.3で調製された化合物を溶媒の混合物中で還元剤と合わせる。典型的な還元剤として、ホウ水素化ナトリウム、ホウ水素化リチウム、ホウ水素化亜鉛、水素化ジイソブチルアルミニウム、および水素化ナトリウムビス（2-メトキシ-エトキシ）アルミニウムが挙げられる。好ましい還元剤はホウ水素化ナトリウムである。典型的な溶媒混合物はプロトン性と非プロトン性の混合物、例えば、テトラヒドロフラン／水を含む。溶媒選択は、使用される溶媒が進行している反応に不活性であり、かつ反応体が十分に可溶化されて所望の反応を行う限り、重要ではない。その反応は典型的には約-10℃から行われ、好ましくは約0℃温度である。

反応A.5において、反応A.4で調製された α -クロロヒドロキシ化合物を、当業界で知られている通常の条件下で強塩基で処理して対応するエポキシドを生成する。例えば、 α -クロロヒドロキシ化合物を、エタノールの如きアルコール溶

媒中で水酸化カリウム／エタノール混合物と反応させてもよい。その反応は典型的には約0℃から溶媒のほぼ還流温度までの温度で行われる。その反応は室温で行われることが好ましい。

反応A.6において、反応A.5で調製されたエポキシドを、典型的にはアルコール溶媒中で典型的には約20℃から100℃までの範

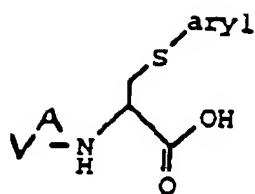
囲の温度で、複素環反応体：



と反応させる。溶媒選択は、使用される溶媒が進行している反応に不活性であり、かつ反応体が十分に可溶化されて所望の反応を行う限り、重要ではない。この反応に典型的な溶媒として、アルコール、好ましくはイソプロパノールまたはエタノールが挙げられる。その反応は約80℃の温度で行われることが好ましい。

反応A.7は、当業界で知られている操作および方法を使用する通常のアミノ脱保護反応であり、上記の反応Iに使用される対応するアミンを与える。このアミンは精製されずに反応させてもよいが、最初に精製される方が好ましい。

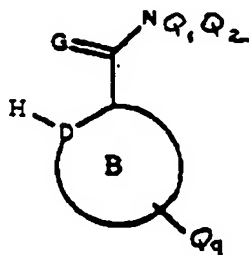
式IA（式中、Q'は-S-アリールである）の化合物は、典型的には、最初にアミノ保護セリンを非プロトン性溶媒中で約-80℃から0℃の温度でトリフェニルホスフィンおよびジエチルアゾジカルボキシレート(DEAD)と反応させ、対応するβ-ラクトンを生成することにより調製される。その反応は、典型的には約-80℃から-50℃までの温度でテトラヒドロフランの如きエーテル中で行われる。次に、ラクトンを、典型的には-S-アリールの構造を有する適当に置換されたチオアニオンと反応させることにより、ラクトン環が開環されて構造式：



を有する化合物が提供される。そのチオアニオン化合物は、対応するチオールを強塩基、例えば、水素化ナトリウムまたは水素化カリウムと反応させることにより生成させることが好ましい。この反応は、典型的には窒素の如き不活性雰囲気下で約0℃から約40℃までの温度で非プロトン性溶媒中で行われる。この反応に典型的な溶媒として、エーテル、好ましくはテトラヒドロフランが挙げられる。

また、式IA（式中、Q'は-S-アリールである）の化合物は、Photaki, JACS, 85, 1123(1963)、およびSasaki, N.A.ら, Tetrahedron Letters, 28, 6069(1987)に詳述された操作を使用して調製し得る。例えば、これらの化合物は、二重に保護されたセリン（カルボキシ保護及びアミノ保護されたもの）をジメチルアミノピリジン(DMAP)および酸脱除剤、例えばピリジンの存在下で、非プロトン性溶媒、例えば塩化メチレン中でトルエンスルホニルクロリドと反応させて対応するトルエンスルホネートを生成し、次にこれを-S-アリール構造を有する適当に置換されたチオアニオンと反応させることにより調製し得る。そのチオアニオン化合物は、対応するチオールを上記の強塩基と反応させることにより生成させることが好ましい。カルボキシ保護基は、当業界で知られている条件を使用して得られる二重に保護されたアリールチオアラニンから除去し得る。

反応A.6 に使用される式



の複素環反応体は、当業界で知られている操作および方法を使用して調製し得る。例えば、複素環反応体は、典型的には対応するアミノ保護アミノ酸から酸活性

化、続いてアルキルアミンによる処理により調製した。この反応は、典型的には酸脱除剤、例えばN-メチルモルホリンの存在下で行われる。次に通常の化学脱保護技術を使用してアミノ保護基を除去すると所望の複素環反応体が提供される。詳しくは、[3S-(3R',4aR',8aR')] -デカヒドロイソキノリン-3-N-t-ブチルカルボキサミドを、下記の操作により2S-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸を使用して調製した。

- 1) アミノ保護(t-Boc) ;
- 2) 酸活性化 / t-ブチルアミンとの反応 ;
- 3) 接触水素化 ;
- 4) アミノ脱保護

これらのピペラジン反応体は、当業界で知られている操作を使用して、好ましくは接触水素化を使用して、適当に置換されたピラジン化合物を対応するピペラジン化合物に変換することにより調製し得る。例えば、水素化は、ピラジン反応体を水素雰囲気下で非プロトン性溶媒中で約0℃から約60℃までの温度で触媒と混

合することにより行い得る。好適な触媒として、パラジウム / カーボン、白金金属、酸化白金等が挙げられる。好ましい触媒は酸化白金である。この反応に典型的な溶媒として、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、またはテトラヒドロフランとジメチルホルムアミドとの混合物が挙げられる。

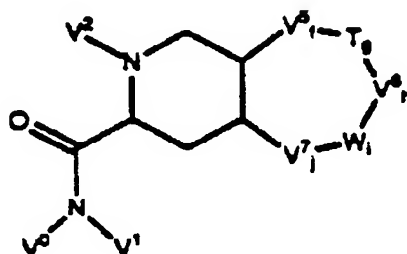
得られるピペラジン反応体の窒素原子は、当業界で知られている操作を使用してアルキル化してもよい。例えば、ピペラジン反応体を、ハロ(C₁-C₄)アルキル、またはハロメチルピリジン、例えば、ヨウ化メチルまたはクロロメチルピリジンと反応させてもよい。好ましいハロ置換基として、クロロ、ブロモおよびヨードが挙げられる。その反応は、相互に不活性の溶媒中で酸脱除剤の存在下で約0℃から60℃までの温度で行われる。好ましい酸脱除剤は炭酸カリウムである。典型的な溶媒として、プロトン性溶媒と非プロトン性溶媒の混合物、例えば、アセトニトリルおよび水が挙げられる。溶媒選択は、使用される溶媒が進行している反応に不活性であり、かつ反応体が十分に可溶化されて所望の反応を行う限り、

重要ではない。

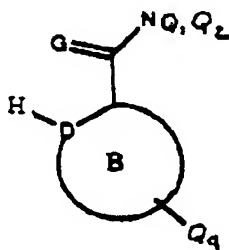
また、アルキル化されたピペラジン反応体は、還元アミン化を使用して調製し得る。例えば、先に調製されたピペラジン反応体は、還元剤および酸の存在下でアルデヒド（例えば、3-ピリジンカルボキシルアルデヒド、エタナール、プロパナール）またはケトンと反応させてもよい。その反応は、典型的にはアルコール溶媒、例えば、メタノール、エタノールまたはイソプロパノール中で行われる。典型的な還元剤として、ホウ水素化ナトリウム、シアノホウ水素化リチウム、シアノホウ水素化ナトリウム、等が

挙げられる。好ましい還元剤はシアノホウ水素化ナトリウムである。典型的な酸として、あらゆるプロトン酸、例えば、塩酸、硫酸、メタンスルホン酸、または酢酸が挙げられる。好ましい酸は酢酸である。

また、式 2 :



を有する中間反応体、またはその医薬上許される塩

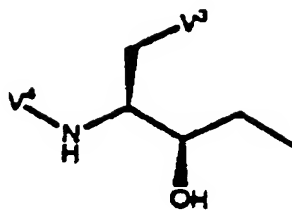


を調製し得る。

(式中、

V^0 および V^1 は独立に水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、またはヒドロキシ ($C_1 - C_6$) アルキルであり、

V^1 は水素、アミノ保護基、または式



の基であり、

V^3 は $-(CH_2)_t-V^{3'}$ であり、

t は 0、1、2、3、または 4 であり、

$V^{3'}$ はアリール、-O-アリール、または-S-アリールであり、

V^4 は水素またはアミノ保護基であり、 f 、 h および j はそれぞれ独立に 0、

1 または 2 であり、 g および i はそれぞれ独立に 0 または 1 であり、

V^5 は $-CH_2-$ 、 $-CHV^{5'}$ 、または $-CV^{5'}-V^{5'}$ であり、

V^6 は $-CH_2-$ 、 $-CHV^{6'}$ 、 $-CV^{6'}-V^{6'}$ であり、

V^7 は $-CH_2-$ 、 $-CHV^{7'}$ 、または $-CV^{7'}-V^{7'}$ であり、

$V^{5'}$ 、 $V^{6'}$ および $V^{7'}$ のそれぞれは独立にハロ、ヒドロキシ、 C_1-C_6 アルキル、ハロ (C_1-C_6) アルキル、ヒドロキシ (C_1-C_6) アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 アルキルチオ、アミノ、またはシアノから選ばれ、

T および W は独立に $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、または $-(V^9)-$ であり、かつ

V^9 は C_1-C_6 アルキル、アリール (C_1-C_6) アルキル、アリール、またはアシルであり、但し、

g および i は両方とも 0 であり得ず、

f 、 g 、 h 、 i および j の合計が 2、3、4、または 5 である必要があり、

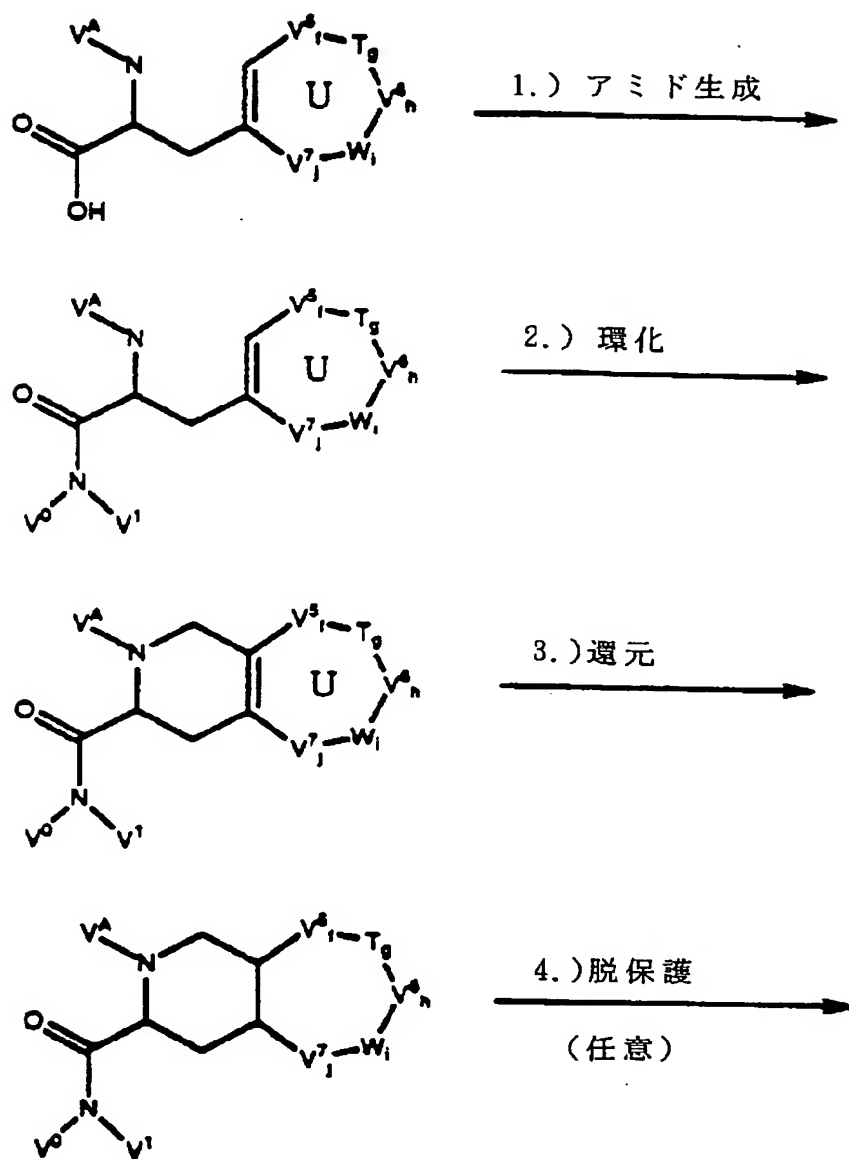
V^5 が $-CV^{5'}-V^{5'}$ である場合は、 V^6 は $-CH_2-$ または $-CHV^{6'}$ であり、かつ V^7 は $-CH_2-$ または $-CHV^{7'}$ である必要があり、

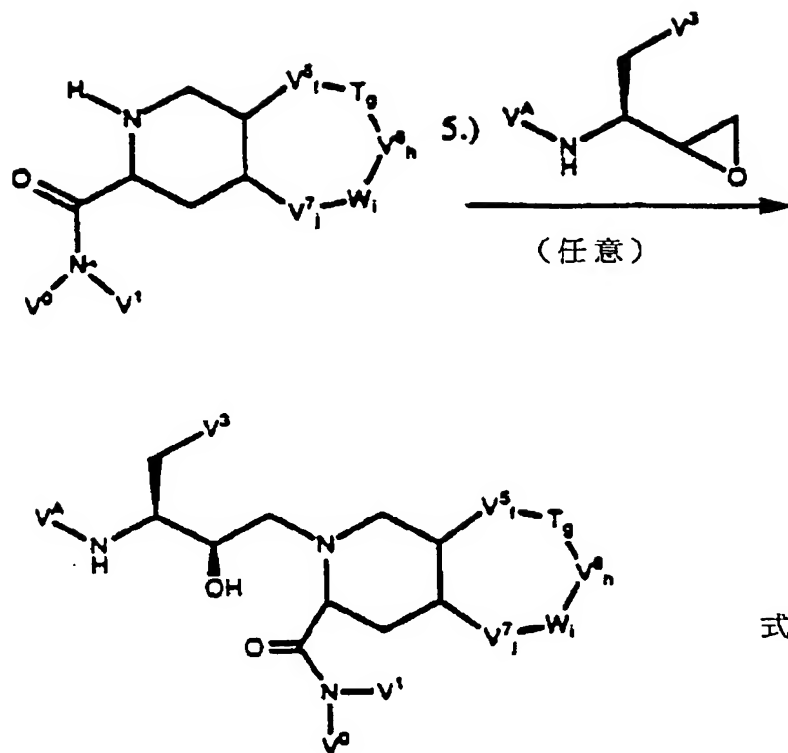
V^6 が $-CV^{6'}-V^{6'}$ である場合は、 V^5 は $-CH_2-$ または $-CHV^{5'}$ であり、かつ V^7 は $-CH_2-$ または $-CHV^{7'}$ である必要があり、

V^7 が $-CV^{7'}-V^{7'}$ である場合は、 V^5 は $-CH_2-$ または $-CHV^{5'}$ であり、かつ V^6 は $-CH_2-$ または $-CHV^{6'}$ である必要があることを条件とする)

式3の化合物は下記の反応スキームIIに従って調製し得る。

反応スキームII





(式中、 V^1 、 V^2 、 V^3 、 V^4 、 V^5 、 T 、 V^6 、 W 、 V^7 、 f 、 g 、 h 、 i 、 j は、 $V^{1'}$ 、 t 、 $v^{5'}$ 、 $V^{6'}$ 、 $V^{7'}$ 、および $V^{8'}$ のそれらの定義を含む、式 2 につき上記されているように定義され、

V^4 はアミノ保護基であり、かつ

上記の反応 1 - 3 中の U は、例えば、 V^5 と V^6 、 V^5 と V^7 、または V^7 と V^6 との間の二重結合、等の存在を表し、 g が 0 である場合は、 h が 0 であり、かつそれぞれ、 f が 2 であり、または i が 0 である)

上記の反応スキーム II は、連続の順序で反応 1 - 3 (または

1 - 5) を行うことにより行われる。反応が一旦完結すると、中間体化合物を、所望により、当業界で知られている操作により単離してもよく、例えば、その化合物を結晶化し、次に濾過により回収してもよく、または反応溶媒を抽出、蒸発またはデカンテーションにより除去してもよい。中間体化合物は、反応スキームの次の工程を行う前に、所望により普通の技術、例えば、結晶化またはシリカゲルもしくはアルミナの如き固体担体によるクロマトグラフィーにより更に精製し

てもよい。

反応II.1は、典型的には、例えばDCC または混合酸無水物、例えばイソブチルを使用してカルボン酸部分を活性化し、続いて式 $NV^{\circ}V'$ (式中、 V° および V' は式(2)につき先に定義されたとおりである) を有する一級アミンまたは二級アミンとの反応により行われる。その反応は、典型的には酸脱除剤の存在下または不在下で、約-20℃から約25℃の温度で非極性非プロトン性溶媒または溶媒の混合物中で行われて対応するアミドが提供される。この反応に適した溶媒として、エーテルおよび塩素化炭化水素、好ましくはジエチルエーテル、クロロホルム、または塩化メチレンが挙げられる。この反応は三級アミン、好ましくはトリエチルアミンの如き酸脱除剤の存在下で行われることが好ましい。この反応により得られるアミドは単離してもよく、または反応II.2に示されるように更に反応させてもよい。

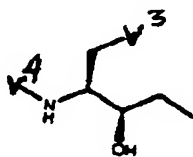
反応II.2は、Comprehensive Organic Synthesis, “ヘテロ原子操作”, Barry M. Trost 編集, 6巻, 736-746頁, (1991)に詳述された操作を使用して反応II.1から得られた化合物を反応させることにより行われる。一般に、適当に置換された単環式の環を、

酸の存在下でホルムアルデヒドまたはトリクロロアセトアルデヒドの如きアルデヒドと反応させる。酸は溶媒として使用し得る。典型的な酸として、塩酸、臭化水素酸、硫酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、等が挙げられる。補助溶媒を必要により反応混合物に添加してもよい。補助溶媒選択は、使用される補助溶媒が進行している反応に不活性であり、かつ反応体が十分に可溶化されて所望の反応を行う限り、重要ではない。この反応に典型的な溶媒として、ハロゲン化溶媒、例えば、塩化メチレン、トリクロロエタン、四塩化炭素、等が挙げられる。また、アルデヒドは、例えば、ジメトキシメタンおよび適当な酸を使用して *in situ* 生成されてもよい。

反応II.3において、反応II.2から単離された化合物を還元して上記のような飽和複素環化合物が提供される。接触水素化が還元の良い方法である。典型的な触媒として、パラジウム触媒、ロジウム触媒(例えば、ロジウム/アルミニウム

ム) およびレニウム触媒が挙げられる。好ましい触媒として、パラジウム／カーボンが挙げられる。この反応に適した溶媒として、 $C_1 - C_4$ アルコール、テトラヒドロフラン、アルコール中の酢酸、酢酸エチル等が挙げられる。好ましい溶媒はエタノールである。その反応は、典型的には約1000psi から約4000psi までの水素の雰囲気下で約25℃から約150℃までの温度で行われる。その反応は約2000psi から約3000psi までの水素の雰囲気下で約50℃から約100℃までの温度で行われることが好ましい。触媒は、一般にほぼ等モルの比率から反応体の12倍過剰（重量基準による）までの量、好ましくは基質に対し約6～10倍過剰（重量基準による）で使用される。

反応11.4および11.5は式(2)（式中、 V^3 は



であり、かつ

V^3 および V^4 は、 V^3' および t のそれらの定義を含み、式(2)につき先に定義されたとおりである)の化合物に対応する式(3)の化合物を調製するのに使用し得る。

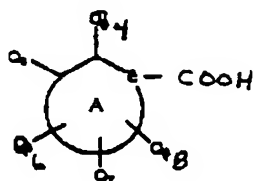
反応11.4は当業界で知られている操作および方法を使用する通常のアミノ脱保護反応であり、対応するアミンを与え、次にこれが反応11.5に使用される。化学的脱保護操作が好ましい。例えば、11.3から単離された化合物は、非プロトン性溶媒または溶媒の混合物中で、約10℃から60℃までの温度、好ましくは約20℃から40℃までの温度でトリメチルシリルヨージド(TMSI)を使用して脱保護し得る。典型的な溶媒として、塩化メチレン、アセトニトリル、トリクロロエタン、等が挙げられる。

反応11.5において、上記の反応A.5で調製されたエポキシド（反応A.5のQ、は V^3 により置換される）を、アルコール溶媒中で約20℃から100℃までの温度で反応11.4から単離された化合物と反応させる。溶媒選択は、使用される溶媒が進行している反応に不活性であり、かつ反応体が十分に可溶化されて所望の反応

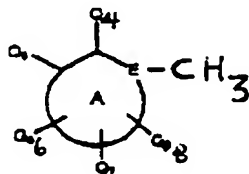
を行う限り、重要ではない。この反応に典型的な溶媒として、アルコール、好ましくはイソプロパノールまたはエタノールが挙げられる。その反応は約80℃の温度で行われることが好ましい。反応II.5から単離された化合物を必要により脱保護して、式(3) (式中、 V^A は水素である)の化合物を得ることもできる。

反応II.5に使用されるエポキシドは上記の反応スキーム (スキームAの Q_3 は V^A により置換される) を使用して合成し得る。

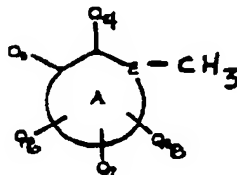
反応スキームIに使用される式(1B)のカルボン酸反応体



は、市販されていない限り、既知の操作を使用して調製し得る。更に特別には、この反応体は、市販の炭素環化合物または複素環化合物の更なる置換および／または酸化により調製し得る。例えば、式



の炭素環化合物または複素環化合物は、当業界で知られている操作を使用して酸化し得る。詳しくは、式



の化合物を、約0℃から200℃までの温度で、相互に不活性の溶媒、例えば水またはジフェニルエーテル中で、酸化剤、例えば二酸化セレンまたは過マンガン酸カリウムと反応させてもよい。

式(1B)の化合物の第二の調製方法は、適当に置換されたカルボキシル化炭素環

基または複素環基をカルボキシ保護基で保護し、

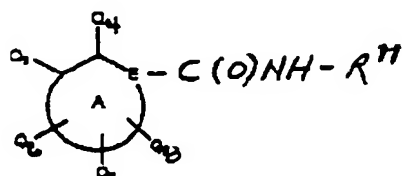
次に当業界で知られている操作を使用して炭素環基または複素環基を更に置換することを含む。次にカルボキシ保護基を当業界で知られている操作を使用して除去し、所望の式(1B)のカルボン酸反応体を得ることができる。

本明細書に使用される“カルボキシ保護基”という用語は、カルボキシ官能基をブロックまたは保護するとともに、その化合物のその他の官能基を反応させるのに普通使用されるカルボキシ基の置換基を表す。このようなカルボキシ保護基の例として、メチル、p-ニトロベンジル、p-メチルベンジル、p-メトキシベンジル、3,4-ジメトキシベンジル、2,4-ジメトキシベンジル、2,4,6-トリメトキシベンジル、2,4,6-トリメチルベンジル、ペンタメチルベンジル、3,4-メチレンジオキシベンジル、ベンズヒドリル、4,4'-ジメトキシベンズヒドリル、2,2',4,4'-テトラメトキシベンズヒドリル、t-ブチル、t-アミル、トリチル、4-メトキシトリチル、4,4'-ジメトキシトリチル、4,4',4"-トリメトキシトリチル、2-フェニルプロパー-2-イル、トリメチルシリル、t-ブチルジメチルシリル、フェナシル、2,2,2-トリクロロエチル、b-(ジ(n-ブチル)メチルシリル)エチル、p-トルエンスルホニルエチル、4-ニトロベンジルスルホニルエチル、アリル、シンナミル、1-(トリメチルシリルメチル)プロパー-1-エン-3-イル等の部分が挙げられる。カルボキシ基の好ましい保護方法は、カルボキシ部分をアミド部分に変換し、次にアミドを逆に加水分解して所望のカルボキシ置換基を得ることを含む。これらの基の更に別の例が、E.Haslam, “有機化学にお

ける保護基”, J.G.W.McOmie 編集, Plenum Press, ニューヨーク, N.Y., 1973, 5章, およびT.W.Greene, “有機合成における保護基”, John Wiley and Sons, ニューヨーク, N.Y., 1981, 5章に見られる。

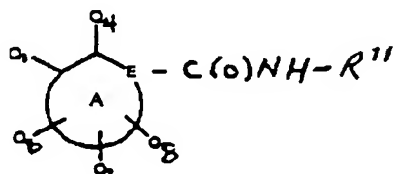
カルボキシ部分の好ましい保護操作は、カルボキシ部分の酸活性化、続いてアミドの生成を伴う。例えば、カルボキシ部分を、好ましくは酸脱除剤の存在下で、ハロゲン化アシル、アシル酸無水物、アシルイミダゾール等に変換して活性化

カルボキシ部分を生成してもよい。市販の酸塩化物を典型的に使用して、更なる酸活性化の必要を省く。好ましい酸脱除剤はトリアルキルアミン、好ましくはトリエチルアミンである。その反応は、典型的には非プロトン性溶媒、例えば、ジエチルエーテル、塩化メチレン等中で行われる。好ましい溶媒は塩化メチレンである。溶媒選択は、使用される溶媒が進行している反応に不活性であり、かつ反応体が十分に可溶化されて所望の反応を行う限り、重要ではない。次に、活性化カルボキシ部分を、非プロトン性溶媒中でアミン、 $R''-NH_2$ 、例えば、アニリンと反応させてアミド反応体

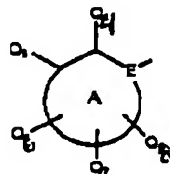


が提供され、これを次に既知の操作に従って更に置換し得る。

アミド反応体



を、基



のオルト脱プロトン化により対応するアニオンを得、続いて種々の試薬、例えば、ハロゲン化アルキル、またはハロゲン化剤、例えば、臭素との反応により更に置換し得る。アミド反応体は一般に、アミド反応体に対し2当量の強塩基、例えば、*n*-ブチルリチウムまたは*sec*-ブチルリチウムを使用して、必要により金属配位剤、例えばテトラメチルエチレンジアミン(TMEDA)の存在下で2回脱プロトン化される。その反応は、典型的には非プロトン性溶媒、好ましくはジエチルエ

ーテル、テトラヒドロフラン等の如きエーテル中で約-78℃から約25℃までの温度で行われる。

次に、得られた化合物を当業界で知られている操作を使用して加水分解して、式(1B)の所望の置換カルボン酸反応体を得てもよい。例えば、好適な加水分解は、アミド反応体を約100℃から約160℃までの温度で強い鉱酸、有機酸、または鉱酸／有機酸混合物に暴露することを必要とする。この反応に使用し得る典型的な酸として、臭化水素酸、酢酸、塩酸等が挙げられる。シールされた管を、必要により反応速度を促進するのに使用してもよい。

式(1B)の置換カルボン酸反応体を調製するための第三の方法は、アニリンのジアゾ化、続いて得られるジアゾニウム塩の急冷を含む。詳しくは、アニリン反応体のアミノ部分を亜硝酸との反応によりジアゾニウム塩に変換する。亜硝酸は亜硝酸ナトリウムを強酸、例えば、塩酸または硫酸の水溶液で処理することにより *insitu* 生成してもよい。この反応は典型的には5℃以下で行われ

る。次に、ジアゾニウム塩は適当な試薬との反応により反応停止されて所望の置換芳香族系が提供される。代表的な反応停止試薬として、水、シアン化物、ハロゲン化物、硫酸水溶液、等が挙げられる。典型的には、その反応は加熱されて所望の反応を促進するであろう。炭素環または複素環に所望の置換を生じるのに使用し得る種々の反応が当業界で知られている。例えば、種々の芳香族親電子置換反応および求核置換反応がMarch, J., “最新有機化学”, 第3編, Wiley, 1985の11章および13章に概説されている。

加えて、式(1B)の化合物は、適当に置換された炭素環化合物または複素環化合物をカルボキシル化することにより調製し得る。カルボキシル化は幾つかの異なる試薬を使用して行い得る。例えば、炭素環試薬または複素環試薬を、フリーデル-クラフツ (Friedel-Crafts) 触媒の存在下でホスゲン、塩化オキサリル、尿素塩酸塩、またはN, N-ジエチルカルバモイルクロリドと反応させてもよい。この方法の変法には、炭素環試薬または複素環試薬をアルキルチオールクロロホルメート(RSCOCI)、またはカルバモイルクロリド(H₂NCOCI)と反応させてそれぞれアミドおよびチオールエステルを得ることが含まれる。次にアミドおよびチオ

ールエステルを加水分解して所望のカルボキシ基を得ることができる (March, 491)。

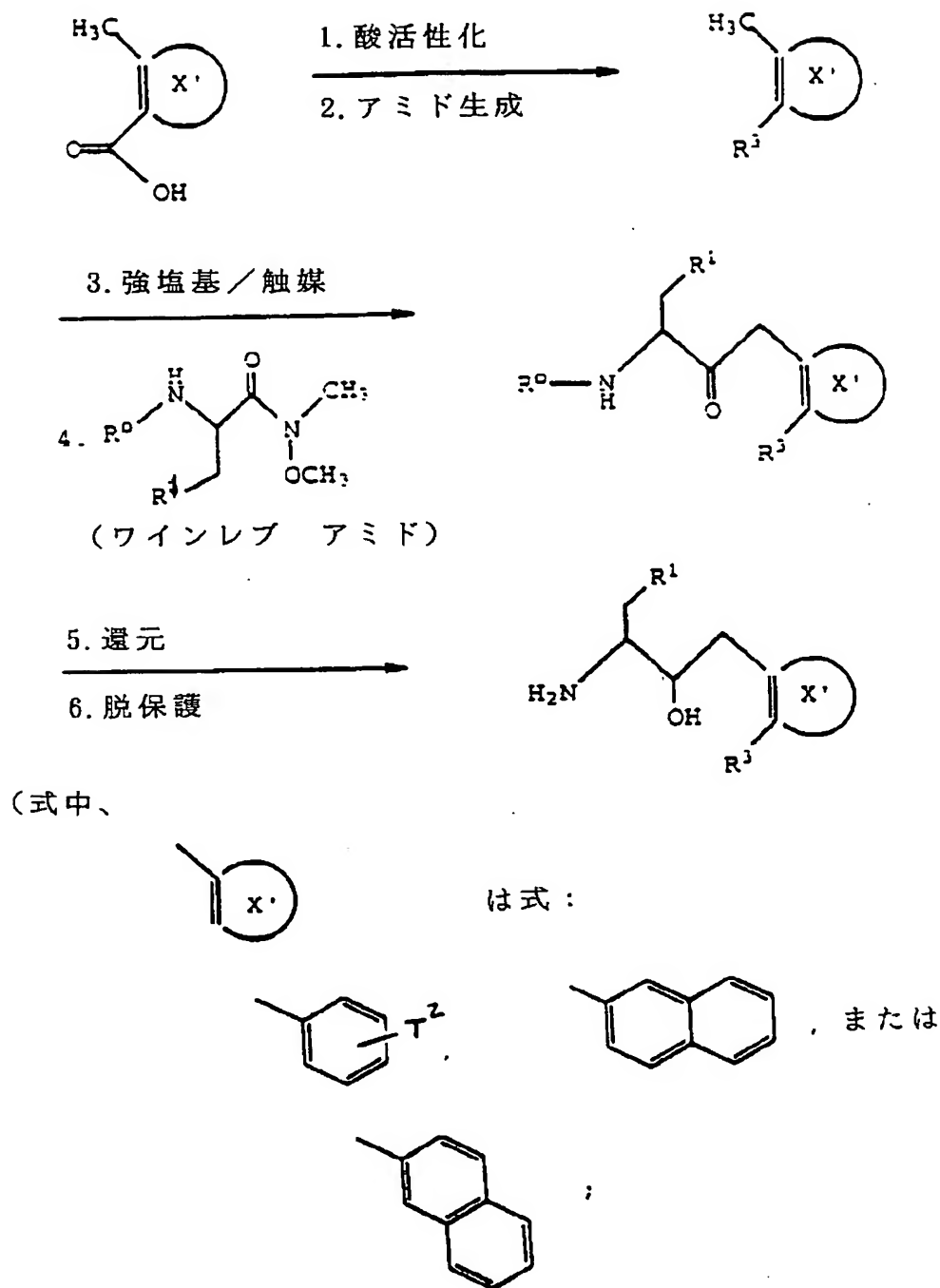
フリーデル・クラフツ触媒の例として、ルイス酸、例えば臭化アルミニウム (AlBr_3)、塩化アルミニウム (AlCl_3)、塩化第二鉄 (FeCl_2)、三塩化ホウ素 (BCl_3)、三フッ化ホウ素 (BF_3)、等が挙げられる。March, J., “最新有機化学”, 第3編, Wiley, 1985; Olah, “フリーデル・クラフツ反応および関連反応”, Interscience, ニューヨーク, 1963-1965; および Olah, “フリーデル・クラフツ化学”, Wiley, ニューヨーク, 1973も参照のこと。

更に、キノリンカルボン酸反応体は、Bradford, L.ら, J.Chem. Soc., 1947, 437頁に開示されたスクラウプ反応を使用して適当に置換されたアニリンをグリセロールと反応させることにより調製し得る。例えば、3-アミノ安息香酸を、m-ニトロベンゼンスルホン酸またはm-ニトロベンゼンスルホン酸ナトリウムの如き酸化剤の存在下で、硫酸の60-75 %の水溶液中でグリセロールと反応させて所望のカルボキシ置換キノリンが提供される。その反応は、典型的には約35℃から還流温度までの温度で1～6時間にわたって、好ましくは約50℃から還流温度までの温度で2～4時間にわたって行われる。

次に、得られる反応体を当業界で知られている操作を使用して還元または水素化し得る。例えば、March, 700を参照のこと。好ましい操作は、例えば、キノリンカルボン酸反応体を触媒の存在下で水素ガスと混合することによる接触水素化を含む。好ましい触媒はパラジウム／カーボンである。この反応に使用するのに適した典型的な溶媒として、あらゆる有機溶媒、例えば、酢酸エチルが挙げられる。溶媒選択は、使用される溶媒が進行している反応に不活性である限り重要ではない。その反応は、一般に約25℃から約100℃までの範囲の温度で行われる場合は、約1時間～24時間後に実質的に完結する。

その他の実施態様によれば、式IA (式中、 Q_1 は R^1 により置換される) の化合物を下記の反応スキームBに従って調製し得る。

反応スキーム B



を有する基であり、

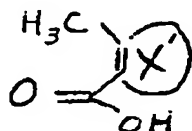
R^5 はアミノ保護基であり、かつ

R^1 、 R^2 、および T^2 は、 R^1 、 R^2 、 R^3 、および p の定義を含み、式 1 (B)

につき先に定義されたとおりである)

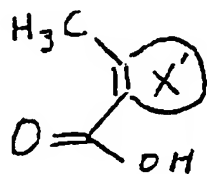
上記の反応スキームBは連続の順序で反応1-6を行うことにより行われる。反応が一旦完結すると、所望により、当業界で知られている操作により中間体化合物を単離してもよく、例えば、その化合物を結晶化し、次に濾過により回収してもよく、または反応溶媒を抽出、蒸発またはデカンテーションにより除去してもよい。中間体化合物は、反応スキームの次の工程を行う前に、所望により、普通の技術、例えば結晶化またはシリカゲルもしくはアルミナの如き固体担体によるクロマトグラフィーにより更に精製してもよい。

反応B.1において、その反応は、典型的には適当に置換された



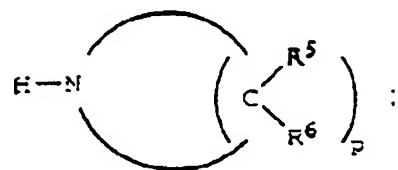
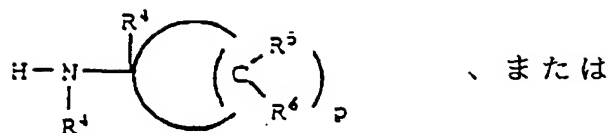
を、当業界で知られている操作および条件に従って塩化チオニル、臭化チオニル、三塩化リン、三臭化リン、五臭化リンまたは五塩化リンとの反応により対応する塩化アシルまたは臭化アシルに活

性化、即ち、変換することにより行われる。好適な化合物



は市販されており、または当業界で知られている通常の操作により調製される。

反応B.2において、反応B.1で調製された塩化アシルまたは臭化アシルを、典型的には非極性の非プロトン性溶媒または溶媒の混合物中で、酸脱除剤の存在下または不在下で、アンモニアまたは式 $H-NR'R''$ 、



(式中、 R^4 、 R^5 、 R^6 および p は式1(B)につき先に定義されたとおりである)
 を有する一級アミンもしくは二級アミンと反応させて対応するアミドが提供される。その反応は典型的には約 -20°C から約 25°C までの温度で行われる。この反応に典型的な溶媒として、エーテルおよび塩素化炭化水素、好ましくはジエチルエーテル、クロロホルムまたは塩化メチレンが挙げられる。この反応は、酸脱除剤

例えば、三級アミン、好ましくはトリエチルアミンの存在下で行われることが好ましい。

反応B.3において、反応B.2で調製されたアミドを可溶化剤の存在下で強塩基と反応させて対応する陰イオンが得られ、次にこれをワインレブアミドとの反応B.4において反応させてケトンが提供される。反応B.3は、典型的には非プロトン性溶媒中で約 -78°C から約 0°C までの温度で行われる。反応B.3に使用される典型的な塩基として、リチウムアミド塩基およびアルキルリチウム塩基、好ましくは $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキルリチウム塩基およびリチウムジ($\text{C}_1 - \text{C}_4$)アルキルアミド塩基が挙げられる。反応3に典型的な可溶化剤はテトラメチル($\text{C}_1 - \text{C}_4$)アルキレンジアミン、好ましくはテトラメチルエチレンジアミンである。反応B.4は、典型的には非プロトン性溶媒中で約 -80°C から約 -40°C までの温度で行われる。反応B.3およびB.4に典型的な溶媒として、エーテル、好ましくはテトラヒドロフランが挙げられる。反応B.4において、その陰イオンは、一般にワインレブアミド反応体に対し約等モルの比率から約3倍モル過剰の陰イオンの範囲の量、好ましくは約2倍モル過剰で使用される。

反応B.5において、反応B.3で調製されたケトンを、好適な還元剤を使用して対応するアルコールに還元する。その反応はプロトン性溶媒中で約-25℃から約25℃までの温度で行われる。この反応に典型的な還元剤として、ホウ水素化ナトリウム、ホウ水素化リチウム、水素化ジイソブチルアルミニウム、および水素化ナトリウムビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウムが挙げられる。好ましい還元剤はホウ水素化ナトリウムである。この反応に

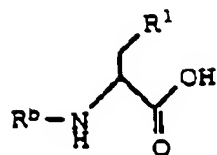
典型的なプロトン性溶媒として、アルコール、好ましくはエタノールが挙げられる。

反応B.6は当業界で知られている操作および方法を使用する通常のアミノ脱保護反応であり、対応するアミンが提供され、これが上記の反応Iに使用される。このアミンは精製しないで反応させてもよいが、最初に精製される方が好ましい。

反応B.4において反応体として使用されるワインレブアミドは、典型的にはアミノ保護アミノ酸を促進剤、酸脱除剤、およびカップリング剤の存在下でN-メトキシ-N-メチルアミンと反応させることにより調製される。その反応は、典型的には非プロトン性溶媒または溶媒の混合物中で約-25℃から25℃までの温度で行われる。この反応に好ましい促進剤はHOBt・H₂Oである。好ましい酸脱除剤は三級アルキルアミン、好ましくはトリエチルアミンまたはN-メチルモルホリンである。好ましいカップリング剤はエチルジメチルアミノプロピルカルボジイミド塩酸塩である。この反応により得られたワインレブアミドは、反応B.4におけるその使用の前に単離することが好ましい。

式IA(式中、R'がQ₃を置換し、R'は-S-アリールである)の化合物は、スキームBにおいて最初にアミノ保護セリンを非プロトン性溶媒中で、約-80℃から0℃までの温度でトリフェニルホスフィンおよびジエチルアゾジカルボキシレート(DEAD)と反応させて対応するβ-ラク톤を生成することにより調製される。その反応は、典型的にはエーテル、例えばテトラヒドロフラン中で約-80℃から-50℃までの温度で行われる。次に、ラク톤を-S-アリールの構造を有する適当に置換されたチオアニオンと反

応させることにより、ラクトン環が開環されて構造式

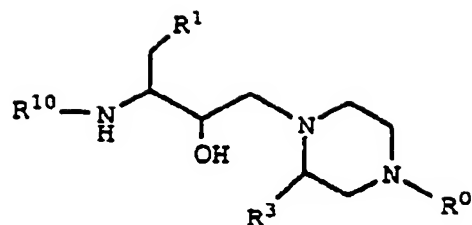


を有する化合物が提供される。チオアニオン化合物は、対応するチオールを強塩基、例えば、水素化ナトリウムまたは水素化カリウムと反応させることにより生成させることが好ましい。この反応は、典型的には非プロトン性溶媒中で、約0℃から約40℃の温度で不活性雰囲気、例えば、窒素のもとに行われる。この反応に典型的な溶媒として、エーテル、好ましくはテトラヒドロフランが挙げられる。次に、所望のアミド反応体は、実質的に上記されたようにして得られるカルボン酸反応体を促進剤、酸脱除剤およびカップリング剤の存在下でN-メトキシ-N-メチルアミンと反応させることにより生成される。

また、式(IA)（式中、R'がQ₁を置換し、R'が-S-アリールである）の化合物は、Photaki, JACS, 85, 1123(1963)、およびSasaki, N.A.ら, Tetrahedron Letters, 28, 6069(1987)に詳述された操作を使用してスキームBで調製し得る。例えば、これらの化合物は、二重に保護されたセリン（カルボキシ保護及びアミノ保護されたもの）を、ジメチルアミノピリジン(DMAP)および酸脱除剤、例えばピリジンの存在下で、非プロトン性溶媒、例えば塩化メチレン中でトルエンスルホニルクロリドと反応させて対応するトルエンスルホネート化合物を生成することにより調製されてもよく、この化合物を、次に-S-アリール構造を有する適当

に置換されたチオアニオンと反応させてもよい。そのチオアニオン化合物は、対応するチオールを上記の強塩基と反応させることにより生成されることが好ましい。次にカルボキシ保護基を、得られる二重に保護されたアリールチオアラニンから当業界で知られている条件を使用して除去してもよい。

或る実施態様によれば、本発明の化合物を製造するための中間体は以下のようにして調製される。中間体は式4：



(式中、

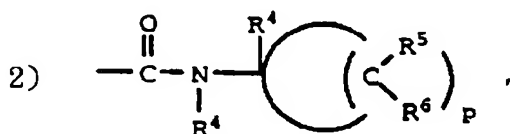
R^1 はアリール、または-S- アリールであり、

R^{10} は水素またはアミノ保護基であり、

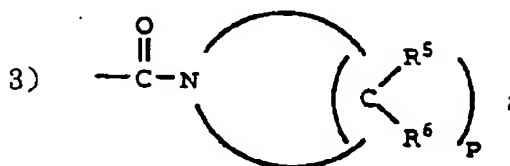
R^0 は $C_1 - C_4$ アルキルまたは $-CH_2-$ ピリジルであり、

R_3 は構造式：

1) $-C(=O)-N^{R^4} 4R^4$ 、



または



を有する基であり、

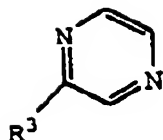
p は 4 または 5 であり、

それぞれに出現する R^4 は独立に水素、 $C_1 - C_4$ アルキルまたはヒドロキシ ($C_1 - C_4$) アルキルであり、かつ

R^5 および R^6 は独立に水素、ヒドロキシ、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、またはヒドロキシ ($C_1 - C_4$) アルキルから選択される)

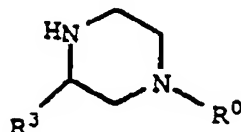
またはその医薬上許容される塩を有する。式 4 を有する中間体は、典型的には

(a) 式



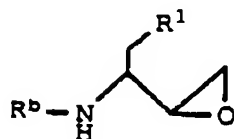
の化合物を還元してピペラジン化合物を得、

(b)ピペラジン化合物をアルキル化して式



の化合物を得、次に

(c)工程(b)のピペラジン化合物をアルコール溶媒中で約20℃から100℃までの温度で式



(式中、R^ᵇはアミノ保護基である)

のエポキシドと反応させて式4 (式中、R^{1°}はアミノ保護基である) の化合物を生成し、そして

d)必要によりアミノ保護基を除去して式4 (式中、R^{1°}は水素である) の化合物を生成することを含む方法により製造される。

下記の調製および実施例は本発明の局面を説明する。これらの実施例は説明の目的のためであり、本発明の範囲を限定することを目的とするものではない。

融点、核磁気共鳴スペクトル、電子衝撃質量スペクトル、フィールド脱着質量スペクトル、高速原子衝撃質量スペクトル、赤外スペクトル、紫外スペクトル、元素分析、高性能液体クロマトグラフィー、および薄層クロマトグラフィーという用語に関する略号は、それぞれm.p.、NMR、EIMS、MS(FD)、MS(FAB)、IR、UV、分析、HPLC、およびTLCである。加えて、IRスペクトルにつきリストされた最

大吸光度は重要なものであり、観察された全ての最大値ではない。

NMR スペクトルに関して、下記の略号が使用される。一重線(s)、二重線(d)、二重線の二重線(dd)、三重線(t)、四重線(q)、多重線(m)、多重線の二重線(dm)、ブロード一重線(br.s)、ブロード二重線(br.s)、ブロード三重線(br.t)、およびブロード多重線(br.m)。J はカップリング定数 (単位、ヘルツ(Hz)) を示す。特にことわらない限り、NMR データは主題化合物の遊離塩基に関するものである。

NMR スペクトルはBruker Corp. 270MHz装置またはGeneral Electric QE-300 300MHz装置で得られた。化学シフトは δ 値(テト

ラメチルシランから低磁場のppm)で表される。MS(FD)スペクトルはカーボン デンドライト エミッターを使用してVarian- MAT731 スペクトロメーターで測定された。EIMSスペクトルはConsolidated Electrodynamics CorporationからのCEC 21-110装置で得られた。MS(FAB)スペクトルはVG ZAB-3スペクトロメーターで得られた。IRスペクトルはPerkin-Elmer 281装置で得られた。UVスペクトルはCary 118装置で得られた。TLC はE.Merck シリカゲルプレートで行われた。融点は修正されていない。

調製 1

A. [3S-(3R', 4aR', 8aR', 2'S', 3'R')] -2- [3'-N-(ベンジルオキシカルボニル)アミノ-2'-ヒドロキシ-4'-フェニル] ブチルデカヒドロイソキノリン-3-N-t-ブチルカルボキサミド

無水エタノール中の [1'S-(1'R', 1R')] -1- [1'-N-(ベンジルオキシカルボニル)アミノ-2'-(フェニル) エチル] オキシランおよび [3S-(3R', 4aR', 8aR')] -デカヒドロイソキノリン-3-N-t-ブチルカルボキサミドの溶液を80℃で一夜加熱した。その反応混合物を減圧で乾燥させて残渣を得た。この残渣をフラッシュクロマトグラフィー (塩化メチレン中10-50%の酢酸エチルの勾配溶離剤) を使用して精製し、オフホワイトのフォーム6.47g を得た。

収率: 75%

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.29 (s, 9H), 1.25-2.05 (m, 2H),
 2.20-2.35 (m, 2H), 2.55-2.70 (m, 11H),
 2.85-3.10 (m, 3H), 3.24 (br.s, 1H),
 3.82 (br.s, 1H), 3.98 (br.s, 1H),
 4.99 (br.s, 2H), 5.16-5.18 (m, 1H),
 5.80 (br.s, 1H), 7.05-7.38 (m, 10H).

IR (CHCl_3): 3600-3100 (br.), 3031, 2929, 1714, 1673, 1512,
 1455, 1368, 1232, 1199, 1047 cm^{-1} .

MS(FD): m/e 536 (M^+).

B. [3S-(3R', 4aR', 8aR', 2'S', 3'R')] -2- [3'-アミノ-2'-ヒドロキシ-4'-フ
 エニル] プチルデカヒドロイソキノリン-3-N-t-プチルカルボキサミド

無水エタノール200 mL中の調製IAの副題化合物6.37g (11.91ミリモル) および
 10%パラジウム／カーボン1.2gの素早く攪拌した懸濁液を水素の雰囲気下に置い
 た。約48時間後に、その反応混合物をセライトで濾過し、減圧で乾燥させて所望
 の副題化合物5.09gを得た。この化合物を更に精製しないで使用した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.33 (s, 9H), 1.40-1.95 (m, 10H),
 2.25-2.48 (m, 2H), 2.59-2.75 (m, 3H),
 2.80-3.40 (m, 7H), 3.75-3.90 (m, 1H),
 6.19 (br.s, 1H), 7.18-7.35 (m, 5H).

IR (CHCl_3): 3600-3100 (br.), 2929, 2865, 1671, 1515, 1455,
 1367, 1245, 1047 cm^{-1} .

MS(FD): m/e 402 (M^+ , 100).

調製 2

A. 2R-N(ベンジルオキシカルボニル)アミノ-3-ナフト-2-イルチオプロパン酸

テトラヒドロフラン30mL中のナフタレン-2-チオール1.28g (8.00ミリモル)の溶
 液に、60%の水素化ナトリウム1.77g (8.16g)を窒素雰囲気下で徐々に添加した。
 約15分間攪拌した後、テトラヒドロフラン20mL中のN(ベンジルオキシカルボニル)
)セリン- β -ラクトンの溶液を徐々に添加した。その反応混合物を約1時間にわ
 たって室温で反応させ、次に減圧で濃縮して残渣を得た。この残渣を酢酸エチル

に溶解し、0.5Nの硫酸水素ナトリウムそして飽和食塩液で連続して洗浄した。得られる層を分離し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、次に減圧で濃縮して残渣を得た。この残渣を、フラッシュクロマトグラフィーを使用して精製して淡黄色の固体2.08gを得た。

収率：68%

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 3.42-3.61 (br.m, 2H),
5.53-5.76 (br.s, 1H), 4.85-5.08 (br.m,
2H), 5.54-5.76 (br.s, 1H), 7.06-7.97 (m, 12H).

$[\alpha]_D^{25}$ -55.72° (c 1.0, MeOH).

IR (KBr): 3348, 3048, 1746, 1715, 1674, 1560, 1550, 1269,
1200, 1060 cm^{-1} .

MS(FD): m/e 381 (M^+), 381 (100).

$\text{C}_{20}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_5$ についての分析:

計算値: C, 66.12; H, 5.02; N, 3.67;

実測値: C, 66.22; H, 5.04; N, 3.86

B. 3R-1-ジアゾ-2-オキソ-3-N-(ベンジルオキシカルボニル)アミノ-4-(ナフト-2-イルチオ)ブタン

酢酸エチル230 mL中の調製2Aの副題化合物15.38g(40.3 ミリモル)の冷却(-30℃)溶液に、窒素雰囲気下でシリンジによりトリエチルアミン5.62mL(40.3 ミリモル)を徐々に添加した。次に得られる溶液に、イソブチルクロロホルメート7.84mL(60.5 ミリモル)をシリンジにより添加した。別のフラスコ中で、N(メチル)-N(ニトロ)-N(ニトロソ)-グアニジン10g をジエチルエーテル170 mLおよび5Nの水酸化ナトリウム溶液170 mLの2層混合物に慎重に添加し、ガスを大量に発生させた。この反応が実質的に完結した時、有機層を水層から水酸化カリウムにデカントし、乾燥させた。このジアゾメタン生成および添加を、同じ量のジエチルエーテルおよび水酸化ナトリウム並びにN(メチル)-N(ニトロ)-N(ニトロソ)-グアニジン30g を使用して繰り返した。次に得られたジアゾメタン反応体を先に調製した混合酸無水物溶液に添加し、その反応混合物を低温(-30℃)で約20分間反応させ

た。TLC により示されるように、反応が実質的に完結した時、火仕上げたパスツールピペットを使用して窒素をその溶液に吹き込んで過剰のジアゾメタンを除去し、次にその溶液を減圧で濃縮して残渣を得た。フラッシュクロマトグラフィー（塩化メチレン中10%の酢酸エチルの溶離剤）を使用してこの残渣を精製して黄色の油13.62gを得た。

収率：83%

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 3.32-3.46(m, 2H), 4.40-4.67(m, 1H), 5.00-5.09(m, 2H), 5.44(s, 1H), 5.76(d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.25-7.86(m, 12H)

C. 3R-1-クロロ-2-オキソ-3-N-(ベンジルオキシカルボニル)アミノ-4-(ナフト-2-イルチオ)ブタン

無水塩酸（ガス）の短いバースト（約2秒）をジエチルエーテル230 mL中の調製2Bの副題化合物13.62g(33.59ミリモル)の冷却(-20℃)溶液に通してガスを発生させた。過剰の塩酸を添加しないように注意してこの操作を繰り返した。TLC により示されるように、反応が実質的に完結した時、その溶液を減圧で濃縮して残渣を得た。フラッシュクロマトグラフィー（塩化メチレン中10%の酢酸エチルの溶離剤）を使用して、この残渣を精製して淡黄褐色の固体12.05gを得た。

収率：87%

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 3.41 (dd, $J=12.6$ Hz, 1H), 3.53 (dd, $J=12.6$ Hz, 1H), 4.18 (AB q, $J=41.9$ Hz, $J=15.9$ Hz, 2H), 4.77 (dd, $J=9.3$ Hz, 1H), 5.04 (AB q, $J=12$ Hz, $J=10.4$ Hz, 2H), 5.59 (d, $J=7$ Hz, 1H), 7.24-7.85 (m, 12H).

$[\alpha]_D -80.00^\circ$ (c 1.0, MeOH).

IR (CHCl₃): 3426, 3031, 3012, 1717, 1502, 1340, 1230, 1228, 1045 cm^{-1} .

MS(FD): m/e 413 (M^+), 413 (100).

C, H, N, SCl についての分析:

計算値: C, 63.84; H, 4.87; N, 3.38;

実測値 : C, 64.12 ; H, 4.95 ; N, 3.54

D. [3R-(3R',4S')] -1-クロロ-2-ヒドロキシ-3-N-(ベンジルオキシカルボニル)アミノ-4-(ナフト-2-イルチオ)ブタン

テトラヒドロフラン10mLおよび水1ml中の調製2Cの副題化合物

530mg (1.28 ミリモル) の冷却 (0℃) 溶液に、ホウ水素化ナトリウム73mg (1.92ミリモル) を添加した。TLC により示されるように反応が実質的に完結した時、飽和塩化アンモニウム水溶液10mLおよび5Nの塩酸溶液500 μ Lを使用して、その溶液をpH3に調節した。得られた溶液を塩化メチレンで2回抽出し、合わせた有機層を水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、次に減圧で濃縮して残渣を得た。ラジアルクロマトグラフィー (塩化メチレンの溶離剤) を使用して、この残渣を精製して黄褐色の固体212mgを得た。

収率 : 40%

^1H NMR (CDCl_3): δ 3.40 (s, 2H), 3.61-3.71 (m, 2H),
3.97-3.99 (m, 2H), 4.99 (s, 2H),
5.16 (br.s, 1H), 7.21-7.83 (complex, 12H).

MS(FD): m/e 415 (M^+), 415 (100).

$[\alpha]_D$ -47.67° (c 0.86, MeOH).

IR (CHCl_3): 3630, 3412, 3011, 1720, 1502, 1236, 1044 cm^{-1} .

$\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ CISについての分析:

計算値 : C, 63.53 ; H, 5.33 ; N, 3.37 ;

実測値 : C, 63.72 ; H, 5.60 ; N, 3.64

E. [1'R-(1'R',1S')] -1- [(1'-N-(ベンジルオキシカルボニル)アミノ-2'-(ナフト-2-イルチオ)エチル] オキシラン

エタノール1mL中の水酸化カリウム31mg (0.55ミリモル) の溶液を1:2 のエタノール/酢酸エチル溶液6mL中の調製2Dの副題化合物190 mg (0.46ミリモル) の溶液に添加した。反応がTLC により示されるように実質的に完結した時、その反応混合物を水/塩

化メチレン混合物に注いだ。得られた層を分離し、有機層を水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、次に減圧で濃縮して残渣を得た。ラジアルクロマトグラフィー（塩化メチレン中10%の酢酸エチルの溶離剤）を使用して、この残渣を精製して淡黄褐色の固体172 mgを得た。

収率：99%

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 2.76 (br.s, 2H) 3.01 (br.s, 1H),
3.31 (d, $J=5$ Hz, 2H), 3.77 (br.s, 1H),
5.05 (s, 2H), 5.22 (d, $J=6$ Hz, 1H),
7.25-7.85 (complex, 12H).

$[\alpha]_D$ -125.42° (c 0.59, MeOH).

MS(FD): m/e 379 (M^+), 379 (100).

IR (CHCl_3): 3640, 3022, 2976, 1720, 1502, 1235, 1045 cm^{-1} .

$\text{C}, \text{H}, \text{N}, \text{O}, \text{S}$ についての分析:

計算値: C, 69.63; H, 5.58; N, 3.69;

実測値: C, 69.41; H, 5.53; N, 3.64

F. $[2\text{S}-(2\text{R}', 2'\text{R}', 3'\text{S}')] -1- [2'-\text{ヒドロキシ}-3'-(\text{N}-\text{ベンジルオキシカルボニル})\text{アミノ}-4'-(\text{ナフト}-2\text{-イルチオ})\text{ブチル}] \text{ピペリジン}-2\text{-N}-(1\text{-ブチル})\text{カルボキサミド}$

イソプロパノール25mL中の調製2Eの副題化合物0.51g (1.34 ミリモル) および調製4Cの副題化合物0.26g (1.41 ミリモル) の溶液を約48時間にわたって55℃に加熱した。得られた反応混合物を冷却し、次に減圧で濃縮して粗物質を得た。ラジアルクロマトグラフィー（4mmのプレート；塩化メチレン中10%のアセトンの溶離剤）を使用して、この物質を精製して白色のフォーム104 mgを

得た。

収率：14%

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.29 (s, 9H), 1.44-1.82 (m, 6H),
 2.19 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.68 (m, 2H),
 3.09 (m, 1H), 3.46 (m, 2H), 4.00 (m, 2H),
 5.01 (s, 2H), 5.73 (d, 1H), 6.01 (br.s, 1H),
 7.23-7.34 (m, 5H), 7.45 (m, 3H),
 7.72-7.83 (m, 4H).

MS(FD): m/e 563 (M^+ , 100).

G. [2S-(2R', 2'S', 3'S')] -1- [2'-ヒドロキシ-3'-アミノ-4'-(ナフト-2-イルチオ)ブチル] ピペリジン-2-N-(t-ブチル)カルボキサミド

酢酸中30%の臭化水素酸10mL中調製2Fの副題化合物1.05g (0.18ミリモル) を含む溶液を約1時間にわたって反応させた。得られた反応混合物を濃縮し、トルエンで3回共沸させ、ジエチルアミンおよび水酸化アンモニウムをそれぞれ4.5 mLを含むメタノールに再度溶解し、次に減圧で濃縮して残渣を得た。ラジアルクロマトグラフィー (1mmのプレート; 1%の酢酸を含む塩化メチレン中3%のメタノールの溶離剤) を使用して、この残渣を精製して白色のフォーム64mgを得た。

収率: 80%

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.29 (s, 9H), 1.52-1.73 (m, 6H),
 1.84 (m, 1H), 2.31-2.43 (m, 2H),
 2.75-3.04 (m, 5H), 3.17 (m, 1H),

3.41 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 6.22 (br.s, 1H),
 7.47 (m, 3H), 7.73-7.82 (m, 4H).

MS(FD): m/e 430 (M^+ , 100).

調製 3

A. 2S-N-(ベンジルオキシカルボニル)-2-ピロリジンカルボキシレートペンタフルオロフェニルエステル

テトラヒドロフラン450 mL中の2S-N-(ベンジルオキシカルボニル)-2-ピロリジ

ンカルボン酸30g (0.12モル) およびペンタフルオロフェノール25.8g (0.14モル) の冷却 (0℃) 溶液に、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド (EDC) 27.7g (0.14モル) を一度に添加し、続いて塩化メチレン150 mLを添加した。得られた反応混合物を室温に温め、約4時間にわたって反応させた。TLCにより示されるように、反応が実質的に完結した時、その反応混合物を減圧で濃縮して残渣を得た。この残渣を酢酸エチル500 mLに溶解し、水、炭酸カリウム、1Nの塩酸及び食塩水で連続して洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、次に減圧で乾燥させて固体を得た。この固体をヘキサンに再度溶解し、炭酸カリウムで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧で乾燥させて所望の副題化合物45.95gを得た。

収率：92%

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.95-2.15 (m, 2H), 2.20-2.35 (m, 1H),
2.35-2.50 (m, 1H), 3.50-3.75 (m, 2H),
4.65-4.75 (m, 1H), 5.02-5.30 (m, 2H),
7.20-7.45 (m, 5H).

B. 2S-N-(ベンジルオキシカルボニル)ピロリジン-2-N(t-ブチル)カルボキサミド

無水塩化メチレン100 mL中の調製3Aの副題化合物45.90g (0.111ミリモル) の冷却 (0℃) 溶液に、t-ブチルアミン100 mL (0.952ミリモル) を徐々に添加した。その反応混合物を室温に温め、約1時間反応させ、次に塩化メチレン1000mLで希釈し、次に1Nの炭酸カリウム、1Nの塩酸、1Nの炭酸カリウム、及び食塩水で連続して洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、次にヘキサン中50%の酢酸エチルを使用してプラグ濾過して所望の化合物37.74gを得、これを更に精製しないで使用した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 0.95-1.50 (m, 9H), 1.70-2.40 (m, 4H),
3.30-3.60 (m, 2H), 4.10-4.30 (m, 1H),
4.95-5.35 (m, 2H), 5.65 (br.s, 0.5H),
6.55 (br.s, 1H), 7.20-7.50 (m, 5.5H).

C. 2S-ピロリジン-2-N-(t-ブチル)カルボキサミド

調製3Bの副題化合物(2.71g、8.9 ミリモル)を、エタノール200mL中の10%のパラジウム／カーボン500 mgおよび水素ガス(1気圧)を使用して、調製1Bに実質的に詳述されたようにして脱保護した。

収量：1.53g(100%)

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.35 (s, 9H), 1.60-1.75 (m, 2H),
1.76-1.90 (m, 1H), 2.00-2.15 (m, 1H),
2.58 (br.s, 1H), 2.80-3.05 (m, 2H),
3.55-3.65 (m, 1H), 7.45 (br.s, 1H).

D. [2S-(2R', 2'S', 3'R')] -1- [3'-N(ベンジルオキシカルボニル)-アミノ-2'-ヒドロキシ-4'-フェニルブチル] ピロリジン-2-N-(t-ブチル)カルボキサミド

メタノール10mL中に調製3Cの副題化合物122 mg (0.72ミリモル) および [1S-(1R', 1'R')] -1- [(1'-N-(ベンジルオキシカルボニル)アミノ-2'-フェニル)エチル] オキシラン200 mg (0.68ミリモル) を含む溶液を一夜攪拌した。TLCにより示されるように、反応が実質的に完結した時、その反応混合物を減圧で濃縮した。所望の化合物を、カラムクロマトグラフィー(塩化メチレン中2-4%のメタノールの勾配溶離剤)を使用して精製し、透明な無定形の固体232.2 mgを得た。

収率：55%

$[\alpha]_D -56.97^\circ$ ($c=0.27$, MeOH).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.33 (s, 9H), 1.55-1.95 (m, 4H),
2.05-2.25 (m, 1H), 2.40-2.55 (m, 1H),
2.65-2.75 (m, 2H), 2.80-3.00 (m, 3H),
3.15-3.30 (m, 1H), 3.65-3.75 (m, 1H),
3.85-3.95 (m, 1H), 4.86 (br.d, $J=1.1$ Hz,
1H), 5.03 (s, 2H), 6.95 (m, 1H),
7.15-7.40 (m, 10H).

IR (CHCl_3): 3700-3100 (br.), 3434, 3031, 2976, 1720, 1664,
1604, 1512, 1455, 1394, 1367, 1343, 1233,
1156, 1107, 1063, 1028, 911 cm^{-1} .

MS(FD): m/e 468 (M^+ , 100)

E. [2S-(2R', 2'S', 3'R')] -1- [3'-アミノ-2'-ヒドロキシ-4'-フェニルブチル] ピロリジン-2-N-1-ブチルカルボキサミド

調製3Dの副題化合物(222 mg、0.47ミリモル)を、エタノール15mL中で10%のバリウム／カーボン67 mgおよび水素ガス(1

気圧)を使用して、調製1Bに実質的に詳述されたようにして脱保護した。所望の化合物を、カラムクロマトグラフィー(0.75%の水酸化アンモニウムを含む塩化メチレン中10%のイソプロパノールの溶離剤)を使用して精製し、オフホワイトの固体80 mgを得た。

収率: 51%

$[\alpha]_D -55.26^\circ$ ($c=0.23$, MeOH)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 0.80-3.70 (m, 25H), 6.90-7.40 (m, 6H)

IR (CHCl_3): 3692, 3600-3200 (br.), 2975, 1657, 1603, 1522,
1497, 1479, 1455, 1393, 1366, 1232, 1198,
1137, 1049, 882 cm^{-1} .

MS(FD): m/e 334 (M^+ , 100).

調製 4

A. 2S-N-(t-ブトキシカルボニル)ピペリジン-2-カルボン酸

水15ml中の炭酸ナトリウム1.64gの溶液をジオキサン50mL中の2S-ピペリジンカルボン酸2.0g(15.5モル)の冷却(0℃)溶液に添加した。約10分後に、ジ-t-ブチルジカーボネート3.7g(17.0モル)をその混合物に添加した。得られた反応混合物を約6時間反応させ、最初の容積の1/4に濃縮し、次に1Mの硫酸水素ナトリウムおよび酢酸エチルを使用してpH2まで酸性にした。得られた層を分離し、有機層を飽和食塩液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、次に減圧で乾燥させて白色の結晶性固体2.67gを得た。

収率：75%

$[\alpha]_D -55.26^\circ$ (c=0.23, MeOH).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.20-1.80 (m, 15H), 2.15-2.30 (m, 1H),
2.85-3.10 (m, 1H), 3.90-4.10 (m, 2H),
4.70-5.00 (m, 1H).

IR (CHCl_3): 3700-1800 (br.), 3025, 3018, 3011, 2980, 2947,
2865, 1716, 1685, 1449, 1394, 1368, 1280,
1252, 1162, 1147, 1129 cm^{-1} .

MS(FD): m/e 229 (M^+ , 100)

$\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4$ についての分析:

計算値: C, 57.63; H, 8.35; N, 6.11;

実測値: C, 57.90; H, 8.35; N, 6.19

B. 2S-N-(t-ブトキシカルボニル)ピペリジン-2-カルボキシレート、ペンタフルオロフェニルエステル

テトラヒドロフラン50mL中の調製4Aの副題化合物2.53g(11.03モル)およびペンタフルオロ安息香酸2.34g(12.7モル)の冷却(0℃)溶液に、EDC 2.42g(12.7モル)を添加した。得られた反応混合物を室温に温め、約2時間反応させた。次にその混合物を減圧で濃縮して固体を得た。この固体を塩化メチレンに再度溶解し、炭酸カリウム及び食塩水で連続して洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、次に減圧で乾燥させて透明な油3.85gを得、これは放置すると固化し

た。

収率：88%

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.20-1.90(m, 15H), 2.30-2.40(m, 1H), 2.90-3.15(m, 1H), 3.90-4.15(m, 1H), 5.05-5.35(m, 1H)

C. 2S-N-(t-ブトキシカルボニル)ピペリジン-2-N-t-ブチルカ

ルボキサミド

塩化メチレン200 mL中の調製4Bの副題化合物3.8g (9.6 ミリモル) の冷却 (0℃) 溶液に、t-ブチルアミン2.53mL (24.0ミリモル) を徐々に添加した。その反応混合物を約4時間反応させ、次に減圧で濃縮して残渣を得た。この残渣を塩化メチレンに再度溶解し、次に1Mの炭酸カリウム及び食塩水で連続して洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、次にカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中10-20 %の酢酸エチルの勾配溶離剤) を使用して精製し、白色の固体2.52gを得た。

収率：92%

$[\alpha]_D -41.47^\circ$ (c=0.506, MeOH).

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.10-1.70 (m, 15H), 2.20-2.35 (m, 1H), 2.65-2.82 (m, 1H), 3.90-4.10 (m, 1H), 4.62 (br.s, 1H).

IR (CHCl₃): 3600-3300 (br.), 2978, 2945, 2869, 1677, 1512, 1455, 1413, 1394, 1367, 1317, 1280, 1255, 1162, 1144, 1127, 1078, 1042, 868 cm⁻¹.

MS(FD): m/e 284 (M⁺, 100).

C¹⁵H¹⁸N²O³ についての分析:

計算値: C, 63.35; H, 9.92; N, 9.85;

実測値: C, 63.10; H, 9.66; N, 9.92

D. 2S-ピペリジン-2-N-t-ブチルカルボキサミド

塩化メチレン25mL中の調製4Cの副題化合物1.0g (3.5 モル) およびトリフルオロ酢酸3.5 mLを含む溶液を約2時間にわたって室温で攪拌した。その反応混合物

を濃縮し、トルエンで1回共沸さ

せた。次に得られた反応混合物を塩化メチレンと重炭酸ナトリウムの間で分配した。得られた層を分離し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧で乾燥させて副題化合物641 mgを得た。収率：99%

$[\alpha]_D -22.45^\circ$ ($c=0.95$, MeOH).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.20-1.50 (m, 12H), 1.51-1.62 (m, 1H),
1.64 (s, 1H), 1.75-1.88 (m, 1H),
1.90-2.00 (m, 1H), 2.60-2.72 (m, 1H),
2.98-3.10 (m, 2H), 6.63 (br.s, 1H).

IR (CHCl_3): 3363, 3002, 2969, 2940, 2860, 1738, 1660,
1522, 1480, 1455, 1398, 1367, 1324, 1295,
1230, 1129, 1110, 852 cm^{-1} .

MS(FD): m/e 184 (M^+ , 100).

E. [2S-(2R', 2'S', 3'R')] -N-[3'-(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノ-2'-
-ヒドロキシ-4'-フェニル] プチルピペリジン-2-N-t-プチルカルボキサミド

イソプロパノール10mL中に調製4Dの副題化合物195 mg (1.06ミリモル) および
[1S-(1R', 1'R')] -1- [(1'-N(ベンジルオキシカルボニル)アミノ-2'-フェニル)
エチル] オキシラン300 mg (1.01ミリモル)を含む溶液を約48時間にわたって55℃
で攪拌した。TLCにより示されるように、反応が実質的に完結した時、その反応
混合物を減圧で濃縮した。カラムクロマトグラフィー (塩化メチレン中1-5%
のイソプロパノールの勾配溶離剤) を使用して所望の化合物を精製した。

収量：395 mg (81%)

$[\alpha]_D -55.64^\circ$ ($c=0.22$, MeOH).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.32 (s, 9H), 1.45-1.90 (m, 6H),
2.25-2.50 (m, 2H), 2.70-3.20 (m, 5H),
3.30-3.40 (m, 1H), 3.75-4.05 (m, 2H),
4.95-5.10 (m, 3H), 6.15 (br.s, 1H),
7.18-7.40 (m, 10H).

IR (CHCl_3): 3700-3100 (br.), 3623, 3021, 2976, 1668, 1603,
1511, 1456, 1313, 1047, 878 cm^{-1} .

MS(FD): m/e 482 (M^+ , 100).

F. [2S-(2R', 2'S', 3'R')] -N-[3'-アミノ-2'-ヒドロキシ-4'-フェニル] プ
チルピペリジン-2-N-(*t*-ブチルカルボキサミド

調製4Eの副題化合物 (371 mg, 0.77ミリモル) を、エタノール20mL中で10%の
パラジウム／カーボン110 mgおよび水素ガスを使用して、調製1Bに実質的に詳述
されたようにして脱保護し、白色のフォーム260 mgを得た。

収率: 97%

$[\alpha]_D -64.92^\circ$ ($c=0.39$, MeOH).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.35 (s, 9H), 1.45-1.90 (m, 6H),
2.25-2.35 (m, 1H), 2.50-2.90 (m, 5H),
3.00-3.40 (m, 3H), 3.85-3.98 (m, 1H),
6.29 (s, 1H), 7.15-7.38 (m, 5H).

IR (CHCl_3): 3693, 3650-3100 (br.), 2943, 2862, 1671, 1603,
1517, 1497, 1455, 1394, 1367, 1233, 1185,
1049, 887 cm^{-1} .

MS(FD): m/e 348 (M^+ , 100).

調製 5

A. ピラジン-2-N-(*t*-ブチル)カルボキサミド

テトラヒドロフラン600 mLおよびジメチルホルムアミド100 mL中のピラジン-2
-カルボン酸50g (0.403モル) のスラリーに、カルボニルジイミダゾール65.9g (

0.407モル)を添加した。ガス発生が停止するまで、得られた反応混合物を50℃で反応させた。反応混合物が冷却した後、*t*-ブチルアミン73.5g(1.00モル)を徐々に添加した。その反応混合物を約30分間反応させ、減圧で濃縮し、塩化メチレン500 mLに再度溶解し、次に水、塩酸(pH2)、飽和重炭酸ナトリウム、水、1Mの水酸化カリウム、及び食塩水で連続して洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して白色の固体68.5gを得た。

収率：95%

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.51(s, 9H), 7.73(br. s, 1H), 8.49(m, 1H), 8.72(m, 1H), 9.38(s, 1H)

B. (+/-)-ピペラジン-2-N-(*t*-ブチル)カルボキサミド

エタノール186 mL中の調製5Aの副題化合物68.5g(0.382モル)、酸化白金70g(0.308モル)の混合物を水素雰囲気(60 psi)下で40℃で一夜加熱した。得られた粗物質を濾過し、濾液を濃縮して白色の固体65gを得た。

収率：95%

MS(FD) : m/e 185(M^+ , 100)

C. (+/-)-4-(ピリド-3'-イルメチル)ピペラジン-2-N-(*t*-ブチル)カルボキサミド

水とアセトニトリルの1:1混合物160 mL中の調製5Bの副題化合物5.0g(0.027モル)の溶液に、炭酸カリウム18.65g(0.135モル)を添加した。得られた混合物を3-クロロメチルピリジン塩酸塩4.43g(0.027モル)の添加中に激しく攪拌し、次に一夜反応させた。得られた反応混合物を減圧で濃縮し、クロロホルム中20%のイソプロパノールの溶液中でスラリーにし、水及び食塩水で連続して洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、次に濃縮して残渣を得た。この残渣をフラッシュクロマトグラフィー(1%の水酸化アンモニウムを含む塩化メチレン中5%のメタノールの溶離剤)を使用して精製し、透明な黄色の油1.34gを得た。

収率：18%

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.10 (s, 9H), 1.89-2.01 (m, 2H),
 2.35 (m, 1H), 2.57-2.74 (m, 4H),
 3.09 (m, 1H), 3.27 (s, 2H),
 6.71 (br.s, 1H), 7.03 (m, 1H),
 7.44 (m, 1H) 8.26 (m, 2H).

IR (KBr): 3691, 3611, 3366, 2974, 1666, 1602, 1521,
 1479, 1456, 1427, 1393, 1366, 1324, 1139,
 1047, 839 cm^{-1} .

MS(FD): m/e 276 (M^+ , 100).

D. [2S-(2R', 2'S', 3'R')] -1- [2'-ヒドロキシ-3'-(N-ベンジルオキシカルボ
 ニル)アミノ-4'-フェニルブチル] -4-(ピリド-3"-イルメチル) ピペラジン-2-N
 -(1-ブチル)カルボキサミド

イソプロパノール12mL中の [1S-(1R', 1'R')] -1- [(1'-N-ベンジルオキシカル
 ボニル)アミノ-2'-フェニル)エチル] オキシラン0.377g (1.27ミリモル) および
 調製5Cの副題化合物0.350g (1.27 ミリモル) を含む溶液を45℃で約48時間反応
 させた。その反応混合物を冷却し、次に減圧で濃縮して粗物質を得た。ラジアル
 クロマトグラフィー (6mmのプレート; 塩化メチレン中5-10%のイソプロパノ
 ールの溶離剤) を使用してこの物質を精製して120mg の異性体Aおよび68 mg の
 異性体Bを得た。

収率: 全体で26%

異性体A:

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.33 (s, 9H), 2.26-2.89 (m, 13H),
 3.29 (m, 1H), 3.45 (s, 2H),
 3.79-3.95 (m, 3H), 4.73 (br.s, 1H),
 4.97 (br.s, 2H), 5.20 (m, 1H),
 7.14-7.29 (m, 6H) 7.57 (m, 1H),
 7.82 (br.s, 1H), 8.53 (m, 2H).

IR (KBr): 3692, 3434, 2970, 2829, 1714, 1661, 1604,
 1579, 1512, 1455, 1427, 1393, 1365, 1231,
 1149, 1029, 909 cm^{-1} .

MS(FD): m/e 573 (M^+ , 100).

E. [2S-(2R', 2'S', 3'R')] -1- [2'-ヒドロキシ-3'-アミノ-4'-フェニル] プ
チル-4-(ピリド-3"-イルメチル) ピペラジン-2-N-(t-ブチル)カルボキサミド

調製5Dの副題化合物 (異性体A) 0.062g (0.11ミリモル) を含む溶液を、酢酸
 中30%の臭化水素酸の溶液1.5 mL中で約90分間攪

拌した。得られた混合物を濃縮し、トルエンで3回共沸させ、ジエチルアミンお
 よび水酸化アンモニウムのそれぞれ1 mLを含むメタノールに再度溶解し、次に減
 圧で濃縮して残渣を得た。ラジアルクロマトグラフィー (2mmのプレート; 1%
 の水酸化アンモニウムを含む塩化メチレン中15-25%のメタノールの勾配溶離剤
) を使用してこの残渣を精製し、白色の固体13 mg を得た。

収率: 28%

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.33 (s, 9H), 2.36-3.21 (m, 15H),
 3.47 (d, 2H), 3.75 (m, 1H), 7.19-7.30
 (m, 6H) 7.57 (m, 2H), 8.52 (m, 2H).

MS(FD): m/e 440 (M^+ , 100).

調製 6

A. [2S-(2R', 2'S', 3'S')] -1- [3'-N-(ベンジルオキシカルボニル)アミノ-2'
-ヒドロキシ-4'-フェニルチオブチル] -4-[ピリド-3"-イルメチル] ピペラジン
-2-N-t-ブチルカルボキサミド

[異性体 B]

イソプロパノール15mL中の[1S-(1R',1'S')] -1- [(1'-N-(ベンジルオキシカルボニル) アミノ-2'-(フェニルチオ) エチル] オキシラン596 mg (1.81ミリモル) および調製5Cの副題化合物500 mg (1.81ミリモル) の溶液を43℃で約48時間加熱した。TLC (1%の水酸化アンモニウムを含む塩化メチレン中10%のイソプロパノール; 異性体Aの $R_f=0.7$; 異性体Bの $R_f=0.6$) を使用して反応を監視した。反応が実質的に完結した時、その反応混合物を減圧で濃縮して残渣を得た。ラジアルクロマトグラフィー

(6mmのプレート; 1%の水酸化アンモニウムを含む塩化メチレン中5-15%のイソプロパノールの勾配溶離剤) を使用してこの残渣を精製し、淡黄褐色のフォームとして異性体A 200 mg、及びオフホワイトのフォーム (異性体B) 119 mgを得た。

異性体 A :

収率 : 18%

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.31 (s, 9H), 2.25-2.62 (m, 7H),
2.78-2.95 (m, 2H), 2.98-3.08 (m, 1H),
3.10-3.25 (m, 2H), 3.40-3.55 (m, 2H),
3.72-3.85 (m, 1H), 3.90-4.00 (m, 1H),
5.05 (s, 2H), 7.01 (br.s, 1H), 7.10-7.40
(m, 11H), 7.62 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.49 (s, 2H).

MS(FD): m/e 606 (M^+ , 100).

$\text{C}_{31}\text{H}_{41}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$ についての分析:

計算値: C, 65.42; H, 7.15; N, 11.56;

実測値: C, 65.38; H, 7.27; N, 11.36

異性体 B :

収率 : 11%

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.33 (s, 9H), 2.25-2.85 (m, 8H),
 3.20-3.32 (m, 3H), 3.47 (s, 2H),
 3.78-3.95 (m, 2H), 5.06 (s, 2H),
 5.30-5.38 (m, 1H), 7.10-7.42 (m, 12H),
 7.55-7.85 (m, 2H), 8.50-8.60 (m, 2H).

MS (FD): m/e 606 (M), 497 (100).

$\text{C}_{31}\text{H}_{44}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}$ についてのHR MS (FAB):

計算値: 606.3114

実測値: 606.3141

B. [2S-(2R', 2'S', 3'S')] -1- [2'-ヒドロキシ-3'-アミノ-4'-フェニルチオ
 プチル] -4- [ピリド-3"-イルメチル] ピペラジン-2-N-1-プチルカルボキサミド

酢酸中30%の臭化水素酸 5 mL中の調製6Aからの異性体 B 110 mg (0.18 ミリモル)の溶液を室温で約1時間攪拌した。その反応混合物を減圧で濃縮して残渣を得た。この残渣を水酸化アンモニウム 4 mLに再度溶解した。得られた溶液をクロロホルム中イソプロパノールの10%の溶液10 mLずつで4回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧で濃縮して残渣を得た。ラジアルクロマトグラフィー (2 mmのプレート; 1%の水酸化アンモニウムを含む塩化メチレン中10-30%のメタノールの勾配溶離剤) を使用してこの残渣を精製し、淡黄色のフォーム65 mgを得た。

収率: 72%

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.25 (s, 9H), 2.25-2.78 (m, 7H),
 3.00-3.32 (m, 4H), 3.47 (s, 2H),
 3.60-3.75 (m, 1H), 4.18-4.35 (m, 1H),
 6.90-7.65 (m, 9H), 8.40-8.60 (m, 2H).

MS (FD): m/e 473 (M^+ , 100).

調製 7

A. [3S-(3R', 4aR', 8aR', 2'S', 3'S')] -2- [3'-N-(ベンジルオキシカルボニル)アミノ-2'-ヒドロキシ-4'-(ナフト-2-イルチオ)] プチルデカヒドロイソキノリン-3-N-(1-プチル)カルボキサミド

エタノール 5 mL 中に調製 2E の副題中間体 165 mg (0.40 ミリモル) および 3-(1-N (1-ブチル)アミノ-1-オキソメチル)オクタヒドロ-(2H)-イソキノリン 94 mg (0.43 ミリモル) を含む溶液を調製した。得られた反応混合物を 80℃ で約 19 時間反応させた。次にその溶液を室温に冷却し、減圧で濃縮して残渣を得た。ラジアルクロマトグラフィー (塩化メチレン中 10% の酢酸エチルの溶離剤) を使用してこの残渣を精製し、オフホワイトのフォーム 103 mg を得た。

収率 : 42%

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.10-1.73 (m, 20H), 2.13-2.31 (m, 2H),
2.44-2.53 (m, 1H), 2.56-2.68 (m, 1H),
2.86-2.97 (m, 1H), 3.52 (br.s, 2H),
4.02 (br.s, 2H), 4.98 (s, 2H),
5.65 (s, 1H), 5.94 (s, 1H),
7.25-7.83 (complex, 13H).

MS (FD): m/e 629 (M^+), 138 (100).

$[\alpha]_{\text{D}} -92.45^\circ$ (c 1.06, MeOH).

IR (CHCl_3): 3429, 3010, 2929, 1713, 1670, 1514, 1455,
1047 cm^{-1} .

$\text{C}_{33}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ についての分析

計算値 : C, 69.98 ; H, 7.67 ; N, 6.80 ;

実測値 : C, 69.86 ; H, 7.78 ; N, 6.58

B. [3S-(3R', 4aR', 8aR', 2'S', 3'S')] -2- [3'-アミノ-2'-ヒドロキシ-4'-(ナフト-2-ルチオ)] ブチルデカヒドロイソキノリン-3-N-(1-ブチル)カルボキサミド

酢酸中に調製 7A の副題中間体 50 mg (0.081 ミリモル) および 38% の臭化水素酸水溶液 1 mL を含む溶液を調製した。得られた反応混合物を室温で約 1 時間反応させ、次に減圧で濃縮して残渣を得た。この残渣をトルエンでスラリーにし、次に減圧で濃縮して所望の副題中間体 61 mg を得た。この化合物を精製しないで粗物質として実施例 9 で使用した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.14 (s, 1H), 1.17-2.07 (複雑, 15H),
 2.66-2.87 (m, 2H), 3.21-3.25 (m, 2H),
 3.75 (d, $J=12$ Hz, 1H),
 3.85 (d, $J=6$ Hz, 1H), 4.36-4.47 (m, 1H),
 6.73 (s, 1H), 7.39-7.90 (複雑, 7H).
 MS (FD): 483 (M^+), 483 (100).

調製 8

A. 2R-2-N(ベンジルオキシカルボニル)アミノ-3-フェニルチオプロパン酸

実質的に操作2Aに詳述した操作に従って、テトラヒドロフラン450 mL中でチオフェノール13.1mL(127ミリモル)、60%の水素化ナトリウム溶液4.6g(117ミリモル)およびL-N(ベンジルオキシカルボニル)-セリン β -ラクトン25.6g(116ミリモル)を使用し

て、所望の副題中間体を調製して残渣を得た。フラッシュクロマトグラフィー(4:1の塩化メチレン/酢酸エチル混合物中、0-2%の酢酸の勾配溶離剤)を使用してこの残渣を精製し、白色の固体27.9gを得た。

収率: 72%

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7.55-7.18 (m, 10H),
 5.55 (d, $J=7$ Hz, 1H), 5.08 (s, 2H),
 4.73-4.60 (m, 1H), 3.55-3.30 (m, 2H).
 IR (KBr): 3304, 3035, 1687, 1532, 736 cm^{-1} .
 MS(FD): m/e 332, 288, 271, 181.

$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{S}$ についての分析

計算値: C, 61.61; H, 5.17; N, 4.23;

実測値: C, 61.69; H, 5.22; N, 4.47

B. 3S-1-ジアゾ-2-オキソ-3-N-(ベンジルオキシカルボニル)アミノ-4-フェニルチオブタン

実質的に操作2Bに詳述した操作に従って、調製8Aの副題化合物12.1g(37ミリモル)、トリエチルアミン5.09mL(37ミリモル)、イソブチルクロロホルメート

7.13mL (55ミリモル)、ジアゾメタン溶液146 ミリモルを使用して所望の副題化合物を調製して残渣を得た。そのジアゾメタン溶液を、調製2Bに記載されたようにしてジエチルエーテル100 mL、5Nの水酸化ナトリウム溶液150 mLおよびN(メチル)-N(ニトロ)-N(ニトロソ)-グアニジン21g (146ミリモル) を使用して調製した。フラッシュクロマトグラフィー (塩化メチレン中0-5%の酢酸エチルの勾配溶離剤) を使用してこの残渣を精製し、黄色の油を得た。

収率 : 73%

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7.50-7.19 (m, 10H),
5.62 (d, $J=7$ Hz, 1H), 5.47 (br.s, 1H),
5.11 (s, 2H), 4.50-4.32 (m, 1H),
3.33 (d, $J=6$ Hz, 1H).

IR (KBr): 3012, 2115, 1720, 1501, 1367, 1228 cm^{-1} .

MS (FD): m/e 356, 328, 242.

C. 3R-1-クロロ-2-オキソ-3-N-(ベンジルオキシカルボニル)アミノ-4-フェニルチオブタン

実質的に操作2Cに詳述した操作に従って、ジエチルエーテル400mL中で調製8Bの副題化合物22.3g (63 ミリモル) および少量の塩酸 (ガス) を使用して所望の副題化合物を調製して白色の固体21g を得た。この固体を更に精製しないで使用した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7.50-7.15 (m, 10H), 5.56 (dd, $J=2, 6.7$ Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.78-4.67 (m, 1H),
4.20 (d, $J=15.9$ Hz, 1H), 4.12 (d, $J=15.9$ Hz, 1H), 3.48-3.23 (m, 2H).

IR (KBr): 3349, 1732, 1684, 1515, 1266 cm^{-1} .

MS (FD): m/e 363 (M^+).

$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{SCl}$ についての分析

計算値 : C, 59.42; H, 4.99; N, 3.85;

実測値 : C, 59.57; H, 5.09; N, 4.13

D. [2S-(2R', 3S')] -1-クロロ-2-ヒドロキシ-3-N-(ベンジルオキシカルボニル)アミノ-4-フェニルチオブタン

実質的に操作2Dに詳述した操作に従って、テトラヒドロフラン

300 mL中で調製8Cの副題化合物21g (58ミリモル)、およびホウ水素化ナトリウム2.4g (63ミリモル)を使用して所望の副題化合物を調製して残渣を得た。フラッシュクロマトグラフィー (塩化メチレン中0-2%のメタノールの勾配溶離剤)、続いてフラッシュクロマトグラフィー (クロロホルム中0-2%の酢酸エチルの勾配溶離剤)を使用してこの残渣を精製し、次に-78℃で塩化メチレンで再結晶して副題化合物8.3gを得た。

収率: 39%

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): d 7.47-7.19 (m, 10H), 5.22-5.03 (m, 1H),
5.09 (s, 2H), 4.01-3.89 (m, 2H),
3.75-3.58 (m, 2H), 3.32 (d, $J=4$ Hz, 2H).

IR (KBr): 3321, 2951, 1688, 1542, 1246, 738 cm^{-1} .

MS (FD): m/e 366 (M^+), 119.

$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NO}_3\text{SCl}$ についての分析

計算値: C, 59.09; H, 5.51; N, 3.83;

実測値: C, 59.03; H, 5.50; N, 3.96

E. [1'R-(1'R', 1S')] -1-[(1'-N-(ベンジルオキシカルボニル)アミノ-2'-フェニルチオ)エチルオキシラン

実質的に操作2Eに詳述した操作に従って、エタノール400 mL中で調製8Dの副題化合物8.3g (23ミリモル)、水酸化カリウム1.4g (25ミリモル)を使用して、所望の副題化合物を調製して残渣を得た。フラッシュクロマトグラフィー (塩化メチレン中0-2%の酢酸エチルの勾配溶離剤)を使用してこの残渣を精製して白色の固体6.4gを得た。

収率: 85%

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.45-7.15 (m, 10 H), 5.12 (s, 1H),
 5.08 (s, 2H), 3.77-3.62 (m, 1H),
 3.21 (d, $J=6$ Hz, 2H), 2.99 (m, 1H),
 2.77 (m, 2H).

IR (KBr): 3303, 3067, 1694, 1538, 1257, 741 cm^{-1} .

MS (FD) m/e 329.

$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ についての分析

計算値: C, 65.63; H, 5.81; N, 4.25;

実測値: C, 65.48; H, 5.82; N, 4.29

F. [3S-(3R', 4aR', 8aR', 2'S', 3'S')] -2- [3'-N-(ベンジルオキシカルボニル)
アミノ-2'-ヒドロキシ-4'-(フェニル)チオ] ブチルデカヒドロイソキノリン-3-
N-t-ブチルカルボキサミド

実質的に操作2Fに詳述した操作に従って、エタノール300 mL中で調製8Eの副題化合物6.3g (19ミリモル)、[3S-(3R', 4aR', 8aR')] - デカヒドロイソキノリン-3-N-t-ブチルカルボキサミド5g (21ミリモル) を使用して、所望の副題化合物を調製して残渣を得た。フラッシュクロマトグラフィー (塩化メチレン中0-20%の酢酸エチルの勾配溶離剤) を使用してこの残渣を精製し白色の固体4.3gを得た。

収率: 40%

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.41-7.11 (m, 10H), 5.90 (d, $J=5$ Hz, 1H), 5.64 (s, 1H), 5.05 (d, $J=4$ Hz, 2H),
 4.08-3.90 (m, 2H), 3.40 (d, $J=6$, 2H),
 3.05 (s, 1H), 2.95-2.85 (m, 1H), 2.62-2.45 (m, 2H), 2.28-2.15 (m, 2H), 2.05-1.88 (m, 2H), 1.78-1.10 (m, 7H), 1.29 (s, 9H).

IR (KBr): 3330, 2925, 2862, 1706, 1661, 1520, 1454, 1246, 738, 694 cm^{-1} .

MS (FD): m/e 568 (M^+), 467.

C, H, N, O, S についての分析

計算値 : C, 67.69 ; H, 7.99 ; N, 7.40 ;

実測値 : C, 67.64 ; H, 8.20 ; N, 7.45

G. [3S-(3R', 4aR', 8aR', 2'S', 3'S')] -2- [3'-アミノ-2'-ヒドロキシ-4'-(フェニル)チオ] ブチルデカヒドロイソキノリン-3-N-1-ブチルカルボキサミド

粗物質をメタノール30mLに溶解した以外は、実質的に操作2Gに詳述した操作に従って、酢酸溶液中で調製8Fの副題化合物1g (1.8ミリモル) および30%の臭化水素酸40mLを使用して所望の副題化合物を調製した。得られた溶液に、ジエチルアミン2mLおよび濃水酸化アンモニウム2mLを添加し、次にその混合物を減圧で濃縮して残渣を得た。この残渣を水および酢酸エチルに再度溶解した。得られた層を分離し、有機層を重炭酸ナトリウム水溶液及び食塩水で連続して洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、次に減圧で乾燥させて残渣を得た。フラッシュクロマトグラフィー (

(クロロホルム1000mL当たり水酸化アンモニウム3滴を含む) クロロホルム中0-10%のメタノールの勾配溶離剤) を使用してこの残渣を精製し、白色のフォーム0.54gを得た。

収率 : 71%、分離

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7.41-7.16 (m, 5H), 6.07 (s, 1H),
3.78-3.70 (m, 1H), 3.45-3.38 (m, 1H),
3.03-2.84 (m, 3H), 2.38-2.20 (m, 3H),
2.00-1.05 (m, 12H), 1.33 (s, 9H).

IR (KBr): 2924, 2862, 1660, 1517, 1454, 1439, 737,
691 cm^{-1} .

MS (FD): m/e 434 (M^+), 293.

調製 9

A. 3-メトキシ-N-フェニルベンズアミド

トリエチルアミン30.7mL中のアニリン13.4mL (147 ミリモル) の溶液を、塩化メチレン中3-メトキシベンゾイルクロリド25.1g (147ミリモル) を含む溶液に徐々

に添加した。得られた反応混合物を約30分間反応させ、次に1Nの重炭酸ナトリウムで希釈した。得られた層を分離し、有機層を水、1Mの水酸化ナトリウム、次に食塩水で連続して洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、次に減圧で乾燥させてオフホワイトの固体31.6gを得た。

収率：95%

B. 3-メトキシ-2-メチル-N-フェニルベンズアミド

無水テトラヒドロフラン70mL中の調製9Aの副題化合物4.54g (20ミリモル) およびTMEDA 5.11g (44 ミリモル) の冷却(-70℃)溶

液に、ヘキサン中のn-ブチルリチウムの1.56M の溶液26.9mLを添加した。得られた反応混合物を-15℃に温め、約45分間攪拌して黄色のスラリーを得た。次にスラリーを-70℃に再度冷却し、ヨウ化メチル2.89g (20 ミリモル) を添加し、白色沈殿を生成させた。その反応混合物を室温で一夜攪拌し、飽和塩化アンモニウムで反応停止し、ジエチルエーテルで希釈した。得られた層を分離し、有機層を飽和塩化アンモニウム液、水、飽和重炭酸ナトリウム液及び食塩液で連続して洗浄した。次に有機抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して白色の固体を得、これを 2:1 の酢酸エチル/ヘキサン溶液で再結晶により精製して針状体4.00gを得た。

収率：99%

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 2.36 (s, 3H), 3.88 (s, 3H),
3.89 (s, 1H), 6.90-7.70 (m, 8H).

IR (CHCl_3): 3424, 3013, 2963, 2943, 2840, 1678, 1597,
1585, 1519, 1463, 1438, 1383, 1321, 1264,
1240, 1178, 1083, 1069 cm^{-1} .

MS(FD): m/e 241 (M^+ , 100).

$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}$: についての分析

計算値: C, 74.67; H, 6.27; N, 5.80;

実測値: C, 74.65; H, 6.29; N, 5.82

C. 3-ヒドロキシ-2-メチル安息香酸

酢酸中の調製9Bの副題化合物1.21g (5.00 ミリモル)、5Nの塩酸35mLおよび臭化水素酸の30%溶液20mLの混合物を24時間にわたって加熱、還流させた。冷却後、その反応混合物を酢酸エチル

100 mLおよび水100 mLで希釈した。得られた層を分離し、有機層を水で1回洗浄し、次に0.5Nの水酸化ナトリウムを使用してpH11の塩基性にした。得られた層を分離し、5Nの塩酸を使用して水層をpH1まで再度酸性にした。次に所望の化合物を、酢酸エチルを使用してこの水層から抽出した。次に酢酸エチル抽出液を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、次に濃縮して残渣を得、これをヘキサンから2回濃縮した後、白色の固体750 mgを得た。

収率：98%

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2.26 (s, 3H), 6.98 (d, $J=8.03$ Hz, 1H), 7.02 (t, $J=7.69$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J=7.37$ Hz, 1H), 9.55 (br.s, 1H).

IR (CHCl₃): 3600-2100 (br.), 3602, 2983, 1696, 1588, 1462, 1406, 1338, 1279, 1174, 1154, 1075, 1038, 920, 892, 854, 816 cm⁻¹.

MS(FD): m/e 152 (M⁺, 100).

C₈H₈O₃ についての分析

計算値：C, 63.15; H, 5.30;

実測値：C, 63.18; H, 5.21

また、温度を7℃以下に保ちながら、亜硝酸ナトリウム22.6g(0.33モル)を水400 mL中の3-アミノ-2-メチル安息香酸45g(0.30モル)および濃硫酸106g (58mL; 1.08モル)の冷却(-10℃)溶液に少しずつ添加することにより所望の副題化合物を調製した。得られた反応混合物を-10℃で約30分間攪拌し、水1.2 L中の濃硫酸240 mLの溶液に注ぎ、次に80℃に徐々に加熱した(かなりの

ガス発生が40-60℃の温度で起こる)。ガス発生が停止した時、その反応混合物を室温に冷却し、副題化合物を酢酸エチル(600mL)で5回抽出した。合わせた有

機相を飽和炭酸ナトリウム水溶液500mLと合わせた。得られた層を分離し、水層を濃塩酸でpH2に酸性にした。次いで標題化合物を、酢酸エチル(500mL)を使用して抽出し、合わせた有機相を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、次に減圧で濃縮して粗物質を得た。この物質を、酢酸エチル／クロロホルム混合物による2回の再結晶を使用して精製し、淡オレンジ色の粉末23.2gを得た。

収率：52%

調製10

A. 2-エチル-3-メトキシ-N-フェニルベンズアミド

実質的に調製9Bに詳述された操作に従って、無水テトラヒドロフラン50mL中で1.56Mのn-ブチルリチウム13.5mL(21ミリモル)、調製9Aの副題化合物2.27g(10.0ミリモル)、TMEDA 2.56g(22.0ミリモル)およびヨウ化エチル1.56g(10.0ミリモル)を使用して副題化合物を調製した。得られた粗物質を酢酸エチル／ヘキサンの3:1溶液による再結晶により精製し、針状体1.57gを得た。

収率：62%

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.22 (t, $J=7.4$ Hz, 3H), 2.81 (q, $J=7.4$ Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 6.96 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.10-7.45 (m, 4H), 7.50 (s, 1H), 7.62 (d, $J=7.95$ Hz, 1H).

MS(FD): m/e 255 (M^+ , 100).

$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}$ についての分析

計算値：C, 75.27; H, 6.71; N, 5.49;

実測値：C, 75.39; H, 6.72; N, 5.43

B. 2-エチル-3-ヒドロキシ安息香酸

調製10Aの副題化合物180 mg(0.71ミリモル)、5Nの塩酸3 mLおよび臭化水素酸／酢酸の30%溶液3 mLを含む溶液を、シールした管中で155℃で20時間加熱した。冷却後、その反応混合物を酢酸エチルおよび水で希釈した。得られた層を分離し、有機層を水で1回抽出し、次に0.5Nの水酸化ナトリウムを使用してpH11ま

で塩基性にした。得られた層を分離し、5Nの塩酸を使用して水層をpH1まで再度酸性にした。次に所望の化合物を、酢酸エチルを使用してこの水層から抽出した。酢酸エチル抽出液を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、次に濃縮して淡赤色の固体103 mgを得た。

収率：88%

$^1\text{H NMR}$ (アセトン- d_6) : δ 1.16(t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H), 2.98(q, $J=7.4\text{ Hz}$, 2H), 7.00-7.15(m, 2H),

7.32-7.36(m, 1H), 8.48(br. s, 1H)

MS(FD) : m/e 166(M^+), 100)

調製11

A. 2-フルオロ-3-メトキシ-N-フェニルベンズアミド

実質的に調製9Bに詳述された操作に従って、テトラヒドロフラン5 mL中のN-フルオロベンゼンスルホンイミド3.15gの溶液を、無水テトラヒドロフラン50 mL中の1.56Mのn-ブチルリチウム13.5

mL(21ミリモル)、調製9Aの副題化合物2.27g(10.0ミリモル)およびTMEDA 2.56g(22.0ミリモル)を含む溶液に添加することにより、所望の副題化合物を調製した。得られた粗物質を酢酸エチル/ヘキサンの2:1溶液で2回再結晶し、次にラジアルクロマトグラフィー(6 mm、塩化メチレン中0.5%の酢酸エチル)を使用して更に精製し、オフホワイトの固体540 mgを得た。

収率：22%

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : δ 3.94(s, 3H), 7.05-7.80(m, 8H), 8.35-8.50(m, 1H)

MS(FD) : m/e 245(M^+), 100)

B. 2-フルオロ-3-ヒドロキシ安息香酸

実質的に調製9Cに詳述された操作に従って、酢酸中の調製11Aの副題化合物255 mg(1.02ミリモル)、5Nの塩酸3 mLおよび臭化水素酸の30%溶液5 mLの溶液を使用して副題化合物を調製し、白色の固体134 mgを得た。

収率：86%

$^1\text{H NMR}$ (アセトン- d_6) : δ 7.05-7.50(m, 5H)

MS(FD) : m/e 156 (M⁺ , 100)

調製12

A. 4-N-(フェニル)カルバモイルピリジン

トリエチルアミン104.5 mL (750 ミリモル) 中のアニリン22.8mL (250 ミリモル) の溶液を、クロロホルム500 mL中の4-クロロホルミルピリジニウム塩酸塩44.5g (250ミリモル) の溶液に徐々に添加した。得られた反応混合物を一夜攪拌し、次に2時間還流

させた。冷却後、その反応混合物を水600 mLで希釈し、これが沈殿の生成を生じた。イソプロパノール200 mLをその混合物に添加した後、得られた層を分離し、有機層を0.1Nの水酸化ナトリウム、水、次に食塩水で連続して洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、次に減圧で70℃で濃縮して褐色の色合いを有する白色の固体を得た。この固体を酢酸エチル200 mLで洗浄して所望の副題化合物38.9 gを得た。

収率 : 78%

B. 4-N-(フェニル)カルバモイルピリジンN-オキサイド

水酢酸60mL中の調製12Aの副題化合物19.8g (100ミリモル) の加熱(85-90℃) 溶液に、プラストシールドの背後で過酸化水素51mLを徐々に添加した。得られた反応混合物を約4時間にわたって90℃で反応させ、室温に冷却し、イソプロパノールとクロロホルムとの混合物約60mL中で希釈し、次にpH12まで塩基性にした。得られた層を分離し、合わせた有機抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧で濃縮して淡黄色の固体を得た。この固体を塩化メチレン250 mLですり碎き、乾燥させてオフホワイトの固体15.95gを得た。

収率 : 75%

C. 2-クロロ-4-N-(フェニル)カルバモイルピリジン

オキシ塩化リン27mL (289 ミリモル) 中の五塩化リン20.2g(97.0 ミリモル)の溶液に、調製12Bの副題化合物14.4g (67.2ミリモル) を添加した。得られた反応混合物を130℃に徐々に加熱し、約40分間反応させた。その反応混合物を室温に冷却し、次に減圧で濃縮して残渣を得た。この残渣を水80mLに再度溶解し、

次に炭酸カリウム水溶液80mLで希釈して黄色の沈殿の生成を生じた。沈殿を濾過により単離し、熱エタノール250 mLに溶解し、次に熱時濾過して暗黄色の溶液を得た。この溶液を減圧で約160 mLに濃縮し、次に水約50-60 mLの添加前に再度熱時濾過した。得られた溶液を冷却し、所望の化合物を再結晶により単離して淡黄色および白色の針状体8.0gを得た。

収率：51%

D. 2-メトキシ-4-N-(フェニル)カルバモイルピリジン

メタノール30mL中の調製12C の副題化合物4.09g (18.0 ミリモル) のスラリーに、ナトリウムメトキシド2.92g (42.0 ミリモル) を添加した。得られた反応混合物を約18時間にわたって還流させ、冷却し、減圧で濃縮して固体を得た。この固体を水洗し、冷却ベンゼンですり碎いて固体1.8gを得た。この固体の分析は、その反応が完結していないことを示し、そこで追加のナトリウムメトキシド10.01g (144 ミリモル) をメタノール中の固体に添加した。得られた反応混合物をメタノール中で15時間還流させ、同様に処理して固体300 mgを得た。カラムクロマトグラフィー (2 mmのプレート ; ヘキサン中40%の酢酸エチルの溶離剤) を使用してこの固体を精製し、続いて熱ヘキサンで再結晶して所望の化合物140mgを得た。

収率：3%

E. 2-メトキシ-3-メチル-4-N-(フェニル)カルバモイルピリジン

実質的に調製9Bに詳述された操作に従って、テトラヒドロフラン2 mL中で調製12D の副題化合物260 mg (1.17ミリモル) 、TMEDA 404 mL (2.68ミリモル) 、n-ブチルリチウム1.78mL (2.68ミリモ

ル) 、およびヨウ化メチル329 mL (5.61ミリモル) を使用して副題化合物を調製した。ラジアルクロマトグラフィー (2 mmのプレート ; ヘキサン中40%の酢酸エチルの溶離剤) を使用してその粗物質を精製し、続いて熱ヘキサンで再結晶して所望の副題化合物140 mgを得た。

F. 3-メチル-2-ピリドン-4-カルボン酸

5Nの塩酸 (水溶液) 4 mL中の調製12E の副題化合物150 mg (0.598ミリモル) の

スラリーを約5時間にわたって還流させた。冷却後、その反応混合物を減圧で濃縮して黄色の油を得た。この油を水15mLに溶解し、水酸化カリウムを使用して得られた溶液をpH8に調節し、次にトルエン10mLで希釈した。得られた層を分離し、5Nの塩酸溶液を使用して水層をpH3.5まで酸性にし、次に減圧で濃縮して黄色の固体を得た。この固体を熱エタノール2mL中でスラリーにし、綿栓で濾過した。次に濾液を減圧で乾燥させて固体130mgを得た。この固体を酢酸エチル中10%の熱酢酸5mLで洗浄して固体17mgを得、次にこれをエタノール中で結晶化させて所望の副題化合物6.8mgを得た。

収率：6%

調製13

2,6-ジクロロ-3-ヒドロキシ安息香酸

塩素ガス(20g; 282ミリモル)を窒素雰囲気下でメタノール100mL中の3-ヒドロキシ安息香酸20g(145ミリモル)の冷却(-70℃)溶液に徐々に吹き込んで約-5℃まで温度を高めた。その反応混合物を再度冷却し、約30分後に、塩素ガスを窒素でフラ

ッシュして除いた。次に反応混合物を室温まで温め、水100mLで希釈した。所望の標題化合物を再結晶により単離して白色の固体を得た。この固体を水90mLによる再結晶、続いてアセトン10mLを含むベンゼン250mLによる再結晶により精製して所望の標題化合物4.8gを得た。

収率：16%

調製14

2-クロロ-3-ヒドロキシ安息香酸

温度を-60℃以下に保ちながら、塩素ガス(10.3g; 147ミリモル)を、窒素雰囲気下でメタノール100mL中の3-ヒドロキシ安息香酸20g(145ミリモル)の冷却溶液に徐々に吹き込んだ。約30分後に、塩素ガスを窒素でフラッシュして除き、その反応混合物を室温まで温め、水100mLで希釈した。所望の標題化合物を再結晶により単離して白色の固体を得た。この固体を水50mLによる再結晶、続いてアセトン10mLを含むベンゼン130mLによる再結晶により精製して所望の標題化合

物を得た。

調製15

A. 2-メチル-3-メトキシ安息香酸メチルエステル

アセトン 8 mL中の調製9Cの副題化合物 306 mg (2.00ミリモル)、ヨウ化メチル 1.06mL (20.0ミリモル) および炭酸カリウム 1.38g (10.0 ミリモル)のスラリーを約 3 時間還流させた。反応が完結していなかったので、追加のヨウ化メチル 2 mL (37.7ミリモル)、炭酸カリウム 2g (14.5ミリモル) およびアセトン 10mLをその反応

混合物に添加した。その混合物を約16時間還流させた後、その混合物を濾過した。次に濾液を減圧で濃縮して残渣を得た。この残渣を酢酸エチルに溶解し、水洗し、次に減圧で乾燥させて物質 188 mgを得、これは88%の所望の生成物であった。

B. 2-メチル-3-メトキシ安息香酸

水 1 mL中の水酸化リチウム 116 mg (4.86ミリモル) の溶液をテトラヒドロフラン 3 mL中の調製15Aの副題化合物 175 mg (0.97ミリモル) の溶液に添加した。得られた反応混合物を素早く攪拌した。TLC により示されるように、反応が実質的に完結した時、その反応混合物を減圧で濃縮して残渣を得た。この残渣をヘキサン 10mL、水 25mLおよび1Nの水酸化ナトリウム 3 mLで再度溶解した。得られた層を分離し、水層を酢酸エチルで希釈し、次に1Mの塩酸を使用してpH 1 まで酸性にした。得られた層を分離し、酢酸エチル層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧で乾燥させて所望の副題化合物 73 mgを得た。

調製16

A. 2-ブチル-3-メトキシ-N-フェニルベンズアミド

実質的に調製9Bに詳述された操作に従って、無水テトラヒドロフラン 30mL中でヘキサン中の1.51M のn-ブチルリチウム 11.95 mL (18.04ミリモル)、調製9Aの副題化合物 1.95g (8.95ミリモル)、TMEDA 2.19g (18.89ミリモル) およびヨウ化ブチル 1.60g (9.45ミリモル) を使用して所望の副題化合物を調製した。得られた粗物質を、ラジアルクロマトグラフィー (4 mmのプレート; ヘキサン中15%の酢

酸エチルの溶離剤) を使用して精製して透明な無色

の油83 mg を得た。収率: 3.5 %

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 0.89 (t, $J=7.27$ Hz, 3H), 1.36 (m, 2H),
1.56 (m, 2H), 2.78 (m, 2H), 3.84 (s, 3H),
6.92 (d, $J=7.98$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J=7.36$
Hz, 1H), 7.11-7.22 (m, 2H), 7.35 (t, 2H),
7.59 (m, 2H).

IR (CHCl_3): 3691, 3619, 3424, 3024, 3010, 2963, 2874, 1679,
1602, 1580, 1517, 1459, 1437, 1315, 1265,
1177, 1055, 877 cm^{-1} .

MS(FD): m/e 283 (M^+ , 100).

B. 2-ブチル-3-ヒドロキシ安息香酸

実質的に調製10B に詳述された操作に従って、5Nの塩酸2 mL中の調製16A の副題化合物80 mg (0.28 ミリモル)、および酢酸中の30%の臭化水素酸2 mLを使用して所望の副題化合物を調製して粗物質44 mg を得、これを更に精製しないで使用した。

収率: 60% ($^1\text{H NMR}$ による)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 0.96 (t, $J=8.09$ Hz, 3H), 1.44 (m, 2H),
1.59 (m, 2H), 3.03 (m, 2H), 6.99 (d,
 $J=8.03$ Hz, 1H), 7.15 (t, $J=7.77$ Hz, 1H),
7.59 (d, $J=6.85$ Hz, 1H).

調製17

A. 3-メトキシ-2-プロピル-N-フェニルベンズアミド

実質的に調製9Bに詳述された操作に従って、テトラヒドロフラ

ン30 mL中で調製9Aの副題化合物2.5 g (11.0 ミリモル)、TMEDA 2.81 g (24.2 ミリモル)、*n*-ブチルリチウム15.23 mL (23.13 ミリモル) および臭化アリル1.33 g (1.0 ミリモル) を使用して所望の副題化合物を調製し、粗物質2.5 gを得た。この

物質を10%のパラジウム／カーボン0.5gの存在下で無水エタノール30mLに溶解し、得られた混合物を水素雰囲気下で約12時間反応させた。次にその混合物をセライトで濾過し、濾液を減圧で濃縮してオレンジ色の油を得た。ラジアルクロマトグラフィー（6mmのプレート；ヘキサン中10%の酢酸エチルの溶離剤）を使用してこの油を精製し、白色のフォーム438 mgを得た。

収率：15%

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 0.94 (t, $J=7.35$ Hz, 3H), 1.62 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 6.92 (d, $J=8.06$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J=7.39$ Hz, 1H), 7.16 (m, 2H), 7.34 (t, 2H), 7.59 (d, 2H), 7.69 (br.s, 1H).

B. 3-ヒドロキシ-2-プロピル安息香酸

実質的に調製10Bに詳述された操作に従って、5Nの塩酸7ml中の調製17Aの副題化合物438mg（1.62ミリモル）、および酢酸中の30%の臭化水素酸7mLを使用して所望の副題化合物を調製し、黄褐色の固体を得た。この固体を熱トルエンによる再結晶により精製して黄褐色の固体84 mgを得た。

収率：29%

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.01 (t, $J=7.33$ Hz, 3H), 1.63 (m, 2H), 2.98 (m, 2H), 6.98 (d, $J=7.97$ Hz, 1H), 7.14 (t, $J=7.86$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J=7.28$ Hz, 1H).

IR (KBr): 3383, 3047, 2962, 2872, 2641, 1698, 1458, 1412, 1341, 1296, 1278, 1223, 1174, 1086, 929, 815, 752 cm^{-1} .

MS(FD): m/e 180 (M^+ , 100).

調製18

A. 2-イソプロピル-3-メトキシベンゾニトリル

ジエチルエーテル75mL中のマグネシウム2.76g (0.115モル) の混合物に、ヨウ化イソプロピル24.31g (0.143モル) を徐々に添加した。マグネシウムの全部を消費するまで、得られた反応混合物を反応させた。次に、ジエチルエーテル75mL中の2,3-ジメトキシベンズニトリル15.0g (0.92 モル) の溶液を90分間にわたって添加した。得られた反応混合物を室温で一夜反応させ、次に4時間還流させた。次に得られた反応混合物を0℃に冷却し、上層を飽和塩化アンモニウムおよび氷にデカントした。得られた層を分離し、有機層を希水酸化ナトリウム溶液、水、及び希塩酸溶液で連続して洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、次に濃縮してオレンジ色の油を得た。この油を減圧で蒸留 (5インチのビグレックス (vigreux) カラム ; 0.2mm Hg) してオレンジ色の油6.25g を得た。

収率 : 39%

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.37 (d, $J=6.47$ Hz, 6H), 3.55 (m, 1H),
3.83 (s, 3H), 7.04 (d, $J=7.79$ Hz, 1H),
7.18 (m, 2H).

IR (CHCl_3): 3690, 3617, 3019, 2968, 2939, 2841, 2228,
1577, 1470, 1457, 1440, 1387, 1363, 1265,
1100, 1070, 1045, 878 cm^{-1} .

MS(FD): m/e 175 (M^+ , 100).

B. 3-ヒドロキシ-2-イソプロピル安息香酸

実質的に調製10B に詳述された操作に従って、5Nの塩酸2 mL中の調製18A の副題化合物330 mg (1.88ミリモル) および酢酸中の30%の臭化水素酸を使用して所望の副題化合物を調製した。ラジアルクロマトグラフィー (2mmのプレート ; 1%の酢酸を含む塩化メチレン中3%のメタノールの溶離剤) を使用して粗生成物を精製し、バラ色に着色した固体125 mgを得た。

収率 : 37%

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.40 (d, $J=6.92$ Hz, 6H), 3.62 (m, 1H),
6.83 (d, $J=7.86$ Hz, 1H), 7.06 (t, $J=7.89$
Hz, 1H), 7.24 (d, $J=7.55$ Hz, 1H).

IR (CHCl_3): 3599, 3025, 2965, 2876, 1695, 1603, 1584,
1466, 1454, 1404, 1360, 1275, 1234, 1166,
1148, 1086, 1057, 926 cm^{-1} .

MS(FD): m/e 180 (M^+ , 100).

$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}$ についての分析

計算値: C, 66.65; H, 6.71;

実測値: C, 66.53; H, 6.84

調製 19

3-メチルイソニコチン酸

ジフェニルエーテル100 mL中の3,4-ルチジン10.7g (0.1モル) の加熱(155℃) 溶液に、二酸化セレン18g (0.16モル) を少しずつ添加した。約20分後に、その反応を185℃に加熱し、約30分間反応させた。冷却後、その反応混合物を水で希釈し、濾過した。濾液をクロロホルムで抽出し、次にクロロホルム抽出液を減圧で濃縮して淡褐色の固体6.0gを得た。

収率: 44%

^1H NMR (CDCl_3): δ 2.43 (s, 3H), 7.61 (d, $J=4.98$ Hz, 1H),
8.49 (d, $J=4.99$ Hz, 1H), 8.53 (s, 1H).

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 17.91, 123.21, 132.81, 138.15, 148.12,
152.71, 167.89 ppm.

IR (KBr): 3425, 2418, 1724, 1606, 1445, 1387, 1303, 1278,
1235, 1100, 1072, 850 cm^{-1} .

MS(FD): m/e 138 (M^+ , 100).

調製 20

5-キノリンカルボン酸

m-アミノ安息香酸15g (0.1モル)、m-ニトロベンゼンスルホネート27g (0.13

モル) およびグリセロール25g (0.4モル) を含む溶液に、70%の硫酸125gを添加した。得られた反応混合物を約2.5時間還流させ、水125 mLで希釈し、水酸化アンモニウムを使用してpH9まで塩基性にし、木炭5gとともに一夜攪拌し、次に濾過した。次に濾液を木炭5gとともに沸騰させ、濾過し、次に50℃に冷却し、氷酢酸(15 mL)でpH5まで酸性にし、濾過して褐色の固体を得た。この固体を、酢酸10mLを含む水300 mL中で沸騰させ、熱時濾過して粗物質を得た。沸騰している酢酸による再結晶を使用してこの物質を精製し、淡褐色の固体6.1gを得た。

収率: 32%

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.62 (m, 1H), 7.81 (t, $J=7.82$ Hz, 1H),
8.20 (m, 2H), 8.93 (d, $J=3.79$ Hz, 1H),
9.24 (d, $J=8.58$ Hz, 1H).

IR (KBr): 2772, 2431, 1906, 1708, 1610, 1589, 1507, 1363,
1323, 1269, 1235, 1211, 1141, 1076, 1034, 999,
866, 807 cm^{-1} .

MS(FD): m/e 173 (M^+ , 100).

調製 21

1,2,3,4-テトラヒドロ-5-キノリンカルボン酸

エタノール100 mL中に調製20の標題化合物1.03g (5.95 ミリモル)、ギ酸アンモニウム1.87g (29.77ミリモル) を含む溶液を10

分間にわたって窒素で取り除いた。この溶液に、パラジウムブラック0.5gを添加し、得られた反応混合物を65℃に加熱した。約3時間後に、反応混合物を濾過した。得られた濾液を減圧で濃縮して残渣を得た。この残渣を水(pH4)とクロロホルム中10%のイソプロパノールとの溶液の間で分配した。得られた層を分離し、有機層を水(pH=4)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して粗物質を得た。ラジアルクロマトグラフィー(2mmのプレート; 1%の酢酸を含む塩化メチレン中5-10%のメタノールの勾配溶離剤)を使用してこの物質を精製し、黄褐色の固体87mgを得た。

収率: 8%

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.04 (m, 2H), 2.16 (t, 2H), 2.40 (m, 2H), 5.81 (d, $J=8.05$ Hz, 1H), 6.09 (t, $J=7.78$ Hz, 1H), 6.23 (d, $J=7.96$ Hz, 1H).
 IR(KBr): 3296, 2965, 2929, 1691, 1597, 1474, 1461, 1443, 1350, 1305, 1279, 1236, 1184, 1159, 1106, 1073, 1022, 827 cm^{-1} .
 MS(FD): m/e 177 (M^+ , 100).

$\text{C}_1, \text{H}_1, \text{NO}_2$ についての分析:

計算値: C, 67.78; H, 6.26; N, 7.90;

実測値: C, 67.96; H, 6.10; N, 7.88

調製22

A. 3-アミノ-2-メチル安息香酸メチルエステル

メタノール400 mL中の3-アミノ-2-メチル安息香酸10g (66.2

ミリモル) およびp-トルエンスルホン酸一水和物20g の溶液を一夜還流させ、次に酢酸エチルと1Mの炭酸カリウムとの混合物で希釈した。得られた層を冷却し、次に分離した。次に有機層を1Mの炭酸カリウム、及び食塩水で連続して洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、次に濃縮してオレンジ色の油9.23g を得た。

収率: 85%

^1H NMR (CDCl_3): δ 2.34 (s, 3H), 3.73 (br.s, 2H), 3.88 (s, 3H), 6.81 (d, $J=7.96$ Hz, 1H), 7.05 (t, $J=7.78$ Hz, 1H), 7.19-7.30 (m, 1H).
 IR (CHCl_3): 3406, 3027, 3012, 2978, 2953, 1718, 1621, 1467, 1435, 1315, 1301, 1265, 1196, 1159, 1108, 1066, 1045, 810 cm^{-1} .
 MS(FD): m/e 165 (M^+ , 100).

B. 3-N-(メチルスルホニル)アミノ-2-メチル安息香酸メチルエステル

無水塩化メチレン50mL中の調製22Aの副題化合物1.07g(6.48ミリモル)の冷却(0℃)溶液に、無水メチルスルホン酸1.18g(6.80ミリモル)を添加した。得られた反応混合物を室温で一夜反応させ、次に塩化メチレン100 mLで希釈し、重炭酸ナトリウムで2回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、ヘキサンに再度溶解し、次に再度濃縮して残渣を得た。次にこの残渣をヘキサン中で3回すり碎き、次に減圧で乾燥させてピンク色の固体1.46gを得た。次にこの固体を、30%のヘキサン/50%の酢酸エチル/20%のメタノール混合物20mLを使用して再結晶した。

収率：57%

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2.25-2.45 (m, 4.5H), 2.97 (s, 1.5H),
3.80 (s, 3H), 7.23-7.63 (m, 3H),
9.24 (s, 1H).

IR (KBr): 3900-2400 (br.), 3298, 1713, 1466, 1320, 1290,
1265, 1248, 1210, 1183, 1156, 1047, 971, 964,
752, 563, 519 cm^{-1} .

MS(FD): m/e 243 (M^+ , 100).

$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_4\text{S}$ についての分析:

計算値: C, 49.37; H, 5.39; N, 5.76;

実測値: C, 49.15; H, 5.54; N, 5.80

C. 3-N-(メチルスルホニル)アミノ-2-メチル安息香酸

実質的に調製15Bに詳述された操作に従って、テトラヒドロフラン20mLおよび水8 mL中で調製22Bの副題化合物400 mg(1.64ミリモル)、および水酸化リチウム118 mg(4.93ミリモル)を使用して、所望の副題化合物を調製して白色の固体206 mgを得た。

収率：55%

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2.43 (s, 3H), 2.97 (s, 3H),
7.26 (t, $J=7.87$ Hz, 1H),
7.43 (d, $J=7.79$ Hz, 1H),
7.60 (d, $J=7.17$ Hz, 1H).

IR (KBr): 3800-2200 (br.), 3252, 1685, 1404, 1334, 1309,
1277, 1149, 982, 965, 914, 780, 763, 748, 632,
518, 498 cm^{-1} .

MS(FD): m/e 243 (M^+ , 100).

調製23

A. 3-メトキシ-N-フェニルベンズアミド

トリエチルアミン30.7mL中のアニリン13.4mL (147 ミリモル) の溶液を、塩化メチレン中に3-メトキシベンゾイルクロリド25.1g (147ミリモル) を含む溶液に徐々に添加した。得られた反応混合物を約30分間反応させ、次に1Nの重炭酸ナトリウムで希釈した。得られた層を分離し、有機層を水、1Mの水酸化ナトリウム、次に食塩水で連続して洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、次に減圧で乾燥させてオフホワイトの固体31.6gを得た。

収率: 95%

B. 3-メトキシ-2-メチル-N-フェニルベンズアミド

無水テトラヒドロフラン70mL中の調製23Aの副題化合物4.54g (20 ミリモル) およびTMEDA 5.11g (44 ミリモル) の冷却(-70℃)溶液に、ヘキサン中のn-ブチルリチウムの1.56Mの溶液26.9mLを添加した。得られた反応混合物を-15℃に温め、約45分間攪拌して黄色のスラリーを得た。次にスラリーを-70℃まで再度冷却し、ヨウ化メチル2.89g (20 ミリモル) を添加し、白色の沈殿の生成を生じた。その反応混合物を室温で一夜攪拌し、飽和塩化アンモニウムで反応停止し、ジエチルエーテルで希釈した。得られた層を分離し、有機相を飽和塩化アンモニウム、水、飽和重炭酸ナトリウム溶液及び食塩溶液で連続して洗浄した。次に有機抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して白色の固体を得、これを2:1の酢酸エチル/ヘキサン溶液による再結晶により精製して針状体4.00gを得た。

収率: 99%

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 2.36 (s, 3H), 3.88 (s, 3H),
3.89 (s, 1H), 6.90-7.70 (m, 8H).

IR (CHCl_3): 3424, 3013, 2963, 2943, 2840, 1678, 1597,
1585, 1519, 1463, 1438, 1383, 1321, 1264,
1240, 1178, 1083, 1069 cm^{-1} .

MS(FD): m/e 241 (M^+ , 100).

$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ についての分析:

計算値: C, 74.67; H, 6.27; N, 5.80;

実測値: C, 74.65; H, 6.29; N, 5.82

C. 2-メチル-3-ヒドロキシ安息香酸

調製23Bの副題化合物1.11g (5.00 ミリモル)、5Nの塩酸35mLおよび酢酸中の臭化水素酸の30%溶液20mLの混合物を24時間にわたって加熱、還流させた。冷却後、その反応混合物を酢酸エチル100 mLおよび水100 mLで希釈した。得られた層を分離し、有機層を1回水洗し、次に0.5Nの水酸化ナトリウムを使用してpH11まで塩基性にした。得られた層を分離し、5Nの塩酸を使用して水層をpH1まで再度酸性にした。次に所望の化合物を、酢酸エチルを使用してこの水層から抽出した。次に酢酸エチル抽出液を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、次に濃縮して残渣を得、これをヘキサンで2回濃縮した後、白色の固体750 mgを得た。

収率: 98%

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2.26 (s, 3H), 6.98 (d, $J=8.03$ Hz, 1H),
7.02 (t, $J=7.69$ Hz, 1H),
7.15 (d, $J=7.37$ Hz, 1H),
9.55 (br.s, 1H).

IR (CHCl_3): 3600-2100 (br.), 3602, 2983, 1696, 1588,
1462, 1406, 1338, 1279, 1174, 1154, 1075,
1038, 920, 892, 854, 816 cm^{-1} .

MS(FD): m/e 152 (M^+ , 100).

$C_8H_8O_3$ についての分析：

計算値： C, 63.15 ; H, 5.30

実測値： C, 63.18 ; H, 5.21

2-メチル-3-ヒドロキシ安息香酸の別の調製

濃硫酸0.65mLを含む水5mL中の2-メチル-3-アミノ安息香酸0.54g (3.3ミリモル) の冷却 (0℃) 懸濁液に、固体の亜硝酸ナトリウム0.25g (3.6ミリモル) を添加した。約15分後に、その反応混合物を濃硫酸4mLを含む温水20mLに注いだ。得られた反応混合物を90℃まで徐々に加熱し、ガス発生を生じた。ガス発生が停止した後、その溶液を室温に冷却し、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、0.5Nの塩酸で洗浄し、乾燥させ、減圧で濃縮した。粗残渣をシリカゲルによる迅速な濾過 (塩化メチレン中5%のメタノールの溶離剤) により精製して白色の固体 (m.p. 137-138℃) 350 mgを得た。

収率：69%

1H NMR($CDCl_3$) : δ 8.18 (br. s, 1H), 7.42 (d, $J=7.7$ Hz, 1H),

7.13 (t, $J=7.9$ Hz, 1H),

6.93 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 2.46 (s, 3H)

$C_8H_8O_3$ についての分析：

計算値： C, 63.15 ; H, 5.29

実測値： C, 63.32 ; H, 5.36

調製 24

A. N-(t-ブチル)-2-メチルベンズアミド

塩化メチレン1200mL中のo-トルオイルクロリド139.2g (0.9 モル) の冷却 (0℃) 溶液に、25℃で、窒素雰囲気下で、トリエチルアミン180.0g (1.8 モル) を徐々に添加し、続いて塩化メチレン200 mL中にt-ブチルアミン73.14g (1.0 モル) を含む溶液を滴下して添加した。得られた反応混合物を室温に温め、2.5 時間反応させた。次に反応混合物を水1800mLで希釈した。得られた有機層および水層を分離し、有機層を2Nの水酸化ナトリウム、1.0Nの塩酸及び食塩水で連続して洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、次に減圧で乾燥させて所望の副題

化合物167.6gをオフホワイトの固体(mp 77-78 °C)として得た。

収率：97%

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.41 (s, 9H), 2.41 (s, 3H),
5.54 (br.s, 1H), 7.13-7.30 (m, 4H).

IR (CHCl_3): 3430, 3011, 2971, 2932, 1661, 1510, 1484,
1452, 1393, 1366, 1304, 1216, 876 cm^{-1} .

MS(FD): m/e 191 (M^+), 191 (100).

$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}$ についての分析：

計算値： C, 75.35; H, 8.76; N, 7.32;

実測値： C, 75.10; H, 9.11; N, 7.20

B. S-N-t-ブチル-2-(3-(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノ-2-オキソ-4-フェニルブチル)ベンズアミド

無水テトラヒドロフラン200 mL中の調製24Aの副題化合物7.0g(36.5 ミリモル)の溶液に、N,N,N',N'-テトラメチルエチレンジアミン(TMEDA)12.1mL(80.3ミリモル)をシリンジにより添加した。得られた溶液を-78 °Cに冷却し、次にsec-ブチルリチウム55.9mLをシリンジにより添加し、その間、反応の温度を-60 °C以下に保った。次に得られた反応溶液を-78 °Cで約1時間攪拌し、その後、無水テトラヒドロフラン50mL中のS-N-メトキシ-N-メチル-2-(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノ-3-フェニルプロパンアミド5.00g(14.6 ミリモル)を含む溶液をカニユーレにより添加し、その間、反応温度を-65 °C以下に保った。得られた反応混合物を-20 °Cに温め、飽和塩化アンモニウム20mLを使用して反応停止し、次にジエチルエーテル200 mLで希釈した。有機層および水層を分離し、有機層を水、0.2Nの硫酸水素ナトリウム及び食塩水で連続して洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、次に減圧で乾燥させて無色の油を得た。フラッシュクロマトグラフィー(塩化メチレン中25%の酢酸エチルの溶離剤)を使用してこの油を精製し、無色のフォーム6.08gを得た。

収率：88%

$[\alpha]_D -289.26^\circ$ (c 0.12, MeOH).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.38 (s, 9H), 2.99 (dd, $J=15$; 6 Hz, 1H),
 3.24 (dd, $J=15$; 6 Hz, 1H),
 3.89 (d, $J=18$ Hz, 1H),
 4.16 (d, $J=18$ Hz, 1H),
 4.72 (dd, $J=15$, 6 Hz, 1H),
 5.00-5.09 (m, 2H), 5.56 (d, $J=6$ Hz, 1H),
 5.93 (br.s, 1H), 7.03-7.40 (m, 14H).

IR (CHCl_3): 3431, 3027, 3012, 2973, 1713, 1658, 1511,
 1454, 1383, 1366, 1307, 1231, 1046 cm^{-1} .

MS(FD) m/e 472 (M^+), 218 (100).

$\text{C}_2, \text{H}_2, \text{N}_2 \text{O}_4$ についての分析:

計算値: C, 73.70; H, 6.82; N, 5.93;

実測値: C, 73.41; H, 6.98; N, 5.83

C. $[\text{2R}-(\text{2R}', \text{3S}')]] -\text{N}-\text{t}-\text{ブチル}-2-(3-(\text{N}-\text{ベンジルオキシカルボニル})\text{アミノ}$
 $-2-\text{ヒドロキシ}-4-\text{フェニルブチル})$ ベンズアミド

無水エタノール200 mL中の調製24Bの副題化合物6.96g (14.7 ミリモル)の溶液に、窒素雰囲気下で、ホウ水素化ナトリウム2.78g (73.5 ミリモル)を添加した。薄層クロマトグラフィー(TLC)により示されるように、反応が実質的に完結した時、その反応混合物を酢酸エチル200 mLで希釈し、飽和塩化アンモニウムの滴下添加により反応停止した。次に有機層および水層を分離し、有機層を1Nの塩酸、飽和重炭酸ナトリウム溶液及び食塩水で連続して洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、次に減圧で乾

燥させて無色の油6.4gを得た。フラッシュクロマトグラフィー(酢酸エチル中2-10%の塩化メチレンの勾配溶離剤)を使用してこの油を精製し、副題化合物5.12gを得た。

収率: 74%

$[\alpha]_D +10.38^\circ$ (c 0.10, MeOH).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.40 (s, 9H), 2.79 (dd, $J=12$; 3 Hz, 1H),
2.90-2.98 (m, 2H), 3.04 (dd, $J=12$, 3 Hz,
1H), 3.70-3.81 (m, 1H), 3.97 (m, 1H),
4.96-5.08 (m, 2H), 5.10 (d, $J=9$ Hz, 1H),
5.88 (d, $J=6$ Hz, 1H), 5.93 (s, 1H),
7.13-7.42 (m, 14H).

IR (CHCl_3): 3431, 3028, 3012, 2971, 1773, 1643, 1515,
1454, 1367, 1229, 1028 cm^{-1} .

MS(FD): m/e 475 (M^+), 475 (100).

$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$ についての分析:

計算値: C, 73.39; H, 7.22; N, 5.99;

実測値: C, 73.12; H, 7.48; N, 5.62

D. [2R-(2R', 3S')] -N-*t*-ブチル-2-(3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル)ベンズアミド

無水エタノール150 mL中に調製24Cの副題化合物41.0g (120ミリモル) および10%のパラジウム／カーボン500 mgを含む懸濁液を調製した。この懸濁液をパール (Parr) シェーカー装置中で60psi の水素のもとに振とうした。次に10%のパラジウム／カーボン触媒を濾過により除去した。得られた濾液を減圧で乾燥させて

淡黄色のフォーム31.1g を得た。この化合物を更に精製しないで使用した。収率: 96%

$[\alpha]_D +34.68^\circ$ (c 1.0, MeOH).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.46 (s, 9H),

2.71 (dd, $J=13.7$; 9.5 Hz, 1H),

2.84 (dd, $J=13.3$; 2.51 Hz, 1H),

2.95-3.06 (m, 2H), 3.23-3.29 (m, 1H),

3.84-3.90 (m, 1H), 6.23 (s, 1H),

7.19-7.37 (m, 12H).

IR (CHCl_3): 3440, 3382, 3007, 2970, 2934, 1643, 1516, 1454, 1367, 1213 cm^{-1} .

MS(FD): m/e 341 (M^+), 341 (100).

調製25

A. 2R-2-N(t-ブトキシカルボニル)アミノ-3-ナフト-2-イルチオプロパン酸

室温の無水テトラヒドロフラン40mL中の2-ナフタレンチオール2.14g (13.4 ミリモル) の溶液に、鉱油中の水素化ナトリウム0.54g (13.5 ミリモル) の懸濁液を添加した。約15分後に、テトラヒドロフラン30mL中のS-N(t-ブトキシカルボニル)-セリン-b-ラクトン2.5g (13.4ミリモル) の溶液を滴下して添加した。得られた反応混合物を約1時間反応させ、次に減圧で濃縮してゴム状の固体を得た。フラッシュクロマトグラフィー (酢酸エチル中1%のメタノールの溶離剤) を使用してこの固体を精製して白色の

固体4.35gを得た。

収率: 94%

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 10.25 (s, 1H), 7.89 (s, 1H),

7.78 (m, 3H), 7.46 (m, 3H), 5.39 (d, 1H)

4.61 (m, 1H), 3.49 (m, 2H), 1.37 (s, 9H)

B. 2R-N(メトキシ)-N(メチル)[2-N(t-ブトキシカルボニル)アミノ-3-ナフト-2-イルチオ]プロパンアミド

塩化メチレン100 mL中に調製25Aの副題中間体4.3g (12.4ミリモル)、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩1.58g (16.15ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾ

トリアゾール水和物(HOBT·H₂O)2.18g(16.15ミリモル)、トリエチルアミン2.24mL(16.15ミリモル)およびN-メチルモルホリン2.73mL(24.86ミリモル)を含む冷却(0℃)溶液に、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(EDC)2.62g(13.67ミリモル)を添加した。得られた反応混合物を室温で一夜反応させた。その反応混合物をヘキサン100 mLで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液200 mL及び食塩水200 mLで連続して洗浄した。得られた層を分離し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、次に減圧で濃縮して透明な黄色の油を得た。

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.90 (s, 1H), 7.80 (m, 3H),
7.49 (m, 3H), 5.41 (d, 1H), 4.92 (m, 1H),
3.59 (s, 3H), 3.18-3.46 (m, 2H),
3.05 (s, 3H), 1.42 (s, 9H).

MS (FD): m/e 391 (M⁺), 390 (100).

C. 3R-N(1-ブチル)-2-[2'-オキソ-3'-N(1-ブトキシカルボニル)アミノ-4'-ナフト-2-イルチオ]ブチルベンズアミド

無水テトラヒドロフラン100 mL中に調製24Aの副題化合物8.60g(45ミリモル)、およびTMEDA 14.2mL(95ミリモル)を含む冷却(-78℃)溶液に、不活性雰囲気下で、ヘキサン中のsec-ブチルリチウムの0.85M溶液111 mL(95ミリモル)をシリンジにより徐々に添加した。反応容器の内部温度をsec-ブチルリチウムの添加中に監視して、温度が-57℃を越えないことを確実にした。得られた反応混合物を-78℃で約1時間反応させた後、テトラヒドロフラン80mL中の調製2Bの副題中間体7.90g(20ミリモル)の溶液を滴下して添加した。添加が完結した後、その反応を-20℃に温め、次に飽和塩化アンモニウム溶液の添加により反応停止した。次に得られた混合物をジエチルエーテル600 mLで希釈した。得られた層を分離し、有機層を1Mの硫酸水素ナトリウム溶液及び食塩溶液で連続して洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、次に減圧で濃縮して黄色の油を得た。フラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中10-50%の酢酸エチルの勾配溶離剤)を使用してこの油を精製し、所望の副題中間体8.5gを得た。

収率: (82%)

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.90 (s, 1H), 7.79 (t, 3H),
 7.48 (m, 3H), 7.40 (d, 1H), 7.29 (m, 2H),
 7.05 (d, 1H), 5.94 (br.s, 1H),
 5.65 (m, 1H), 4.65 (d, 1H),
 4.24 (d, J=17 Hz, 1H),
 3.86 (d, J=17 Hz, 1H), 3.66 (m, 1H),
 3.40 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.39 (s, 9H).
 MS (FD): m/e 521 (M^+), 521(100).

D. [(2R-(2R', 3R'))-N(t-ブチル)-2-[2'-ヒドロキシ-3'-N(t-ブトキシカルボニル)アミノ-4'-ナフト-2-イルチオ]ブチルベンズアミド]

無水エタノール150 mL中の調製25Cの副題中間体3.49g (6.7ミリモル)の溶液に、ホウ水素化ナトリウム0.51g (13 ミリモル)を添加し、得られた反応混合物を室温で一夜反応させた。次に反応を0℃に冷却し、飽和塩化アンモニウム溶液で反応停止し、塩化メチレン550 mLで希釈した。得られた層を分離し、有機層を1Nの塩酸、2Nの水酸化ナトリウム及び食塩水で連続して洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、次に減圧で濃縮して無色のフォームを得た。フラッシュクロマトグラフィー(酢酸エチル中10-25%のヘキサンの勾配溶離剤)を使用してこのフォームを精製し、所望の副題中間体2.78gを得た。

収率: 78%

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.84 (s, 1H), 7.73 (m, 3H),
 7.41 (m, 3H), 7.29 (t, 2H), 7.16 (t, 2H),
 6.53 (s, 1H), 5.32 (d, 1H), 3.86 (m, 2H),
 3.33 (m, 2H), 2.83 (m, 2H), 1.40 (s, 9H).
 MS (FD): m/e 523 (M^+), 522 (100).

$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ についての分析:

計算値: C, 68.94; H, 7.33; N, 5.36;

実測値: C, 68.65; H, 7.34; N, 5.15

E. [2R-(2R',3R')] -N(t-ブチル)-2-[2'-ヒドロキシ-3'-アミノ-4'-ナフト-2-イルチオ] ブチルベンズアミド

塩化メチレン100 mL中の調製25Dの副題中間体2.89g (5.53 ミリモル) の冷却 (0℃) 溶液に、トリフルオロ酢酸18mLを添加した。得られた反応混合物を約1時間反応させた。次にその反応混合物を減圧で濃縮してフォームを得た。このフォームをトルエン中でスラリーにし、次に減圧で濃縮してフォームを得、フラッシュクロマトグラフィー (塩化メチレン中5%のメタノールの溶離剤) を使用してこれを精製し、白色のフォーム1.71gを得た。

収率: 74%

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7.75-7.85 (m, 4H), 7.24-7.51 (m, 7H),
6.06 (s, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.61 (m, 1H),
3.07 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 1.47 (s, 9H).

MS(FD): m/e 423 (M^+), 422 (100).

調製 2 6

A. N-t-ブチル-2-メチル-1-ナフチルアミド

所望の副題化合物を実質的に調製24Aに記載の方法により製造した。粗生成物をヘキサン/酢酸エチル混合物から再結晶により精製し、無色針状晶20.9gを得た (融点124-126℃)。

収率: 68%

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.54 (s, 9H), 2.50 (s, 3H),
5.50-5.65 (br.s, 1H), 7.23-7.54 (m, 3H),
7.74 (d, J=10 Hz, 1H),
7.78 (d, J=10 Hz, 1H),
7.87 (d, J=10 Hz, 1H).

IR (CHCl_3): 3424, 3010, 2969, 1660, 1512, 1503, 1454,
1366, 1291, 1263, 1221 cm^{-1} .

MS(FD): m/e 241 (M^+), 241 (100).

$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}$ としたときの元素分析:

計算値: C, 79.63; H, 7.94; N, 5.80;

実測値 : C, 79.90 ; H, 8.11 ; N, 5.76.

B. S - N - t - ブチル - 2 - (3 - (N - ベンジルオキシカルボニル) アミノ - 4 - フェニル - 2 - オキシブチル) - 1 - ナフチルアミド

所望の副題化合物を実質的に調製 2 4 A に記載の方法により製造した。得られる残渣をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中 10 - 30 % 酢酸エチルの勾配溶出) により精製し、無色泡状物質 7.43 g を得た、

収率 : 86 %

$[\alpha]_D -6.86^\circ$ (c 0.10, MeOH).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.45 (s, 9H), 3.03 (dd, $J=15, 8$ Hz, 1H),
3.18 (dd, $J=15, 5$ Hz, 1H),
3.91 (d, $J=16$ Hz, 1H),
4.04 (d, $J=16$ Hz, 1H), 4.70-4.80 (m, 1H),
4.94-5.06 (m, 2H), 5.41 (d, $J=8$ Hz, 1H),
6.12-6.20 (br.s, 1H), 7.10-7.38 (m, 11H),
7.42-7.58 (m, 2H), 7.76-7.85 (m, 2H),
7.93 (s, $J=9$ Hz, 1H).

IR (CHCl_3): 3420, 3029, 3012, 2970, 1713, 1658, 1505,
1455, 1367, 1232, 1045 cm^{-1} .

MS(FD): m/e 522 (M^+), 522 (100).

C, H, N, O, としたときの元素分析:

計算値 : C, 75.84 ; H, 6.56 ; N, 5.36 ;

実測値 : C, 75.56 ; H, 6.74 ; N, 5.17.

C. [2 R - (2 R', 3 S')] - N - t - ブチル - 2 - (N - ベンジルオキシカルボニル) アミノ - 3 - フェニルメチル - 2 - ヒドロキシプロピル) - 1 - ナフチルアミド

所望の副題化合物を実質的に調製 2 4 C に記載の方法により製造した。得られる物質をフラッシュクロマトグラフィー (塩化メチレン中 2 - 10 % 酢酸エチルの勾配溶出) により精製し、無色泡状物質 5.50 g を得た。

収率 : 74 %

$[\alpha]_D +11.85^\circ$ (c 0.20, MeOH).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.54 (s, 9H), 2.85-3.15 (m, 4H),
3.85-3.95 (m, 1H), 4.00-4.13 (m, 2H),
4.90-5.34 (m, 3H), 5.85-5.95 (m, 1H),
7.05-7.60 (m, 15H), 7.81 (d, $J=9$ Hz, 2H),
7.91 (d, 9 Hz, 2H).

IR (CHCl_3): 3420, 3012, 2970, 1713, 1643, 1515, 1454,
1367, 1219, 1209, 1028 cm^{-1} .

MS(FD): m/e 524 (M^+), 524 (100).

C, H, N, O, としたときの元素分析:

計算値: C, 75.55; H, 6.92; N, 5.34;

実測値: C, 75.41; H, 7.16; N, 5.14.

D. [2 R - (2 R', 3 S')] - N - t - ブチル - 2 - (3 - アミノ - 2 - ヒ
ドロキシプロピル) 1 - ナフチルアミド

所望の副題化合物を実質的に調製 24D に記載の方法により製造した。粗製濾液を濃縮して無色泡状物質 1.30g を得、これをさらに精製することなく使用した。

収率 : 92 %

調製 27

A. 2 - ヨード - 4 - ヒドロキシメチルトルエン

無水テトラヒドロフラン 50 mL 中の 2 - ヨード - 3 - メチル安息香酸 5.0 g (19.1 mmol) の溶液に、テトラヒドロフラン中の 1 M ボラン溶液 22 mL をゆっくり添加した。得られる反応混合物を約 90 分間反応させ、次いでエタノールで急冷して水素ガスを発生させた。混合物を酢酸エチルで希釈した。得られる層を

分離し、有機層を炭酸水素ナトリウムおよびブラインで順次洗浄し、硫酸ナトリ

ウムで乾燥し、濾過してヘキサン／酢酸エチル混合物から再結晶して所望の副題化合物 120 mg を得た。

B. 2-メチル-5-ヒドロキシメチル安息香酸

テトラヒドロフラン／水の 3 : 1 混合物中で、水酸化リチウム 142 mg (5. 92 mmol) と調製 27 A の副題化合物 249 mg (1. 48 mmol) の混合物を約 24 時間反応させた。TLC で示される反応完了後、反応混合物を減圧濃縮し、1 N 塩酸を添加して酸性化した。混合物を酸性エチルで希釈し、得られる層を分離した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して乾燥することにより所望の副題化合物 70 mg を得た。

調製 28

2-メチル-3-メチルアミノ安息香酸

ジメチルホルムアミド 5 mL 中に 2-メチル-3-アミノ安息香酸メチルエステル 500 mg (2. 5 mmol) を含む溶液に、ヨウ化メチル 387 mg (2. 7 mmol) とジイソプロピルエチルアミン 700 mg (5. 4 mmol) を添加した。得られる反応混合物を 70 °C で約 2 時間加熱し、次いで 1 N 水酸化カリウム 10 mL 中に注いだ。約 16 時間後に、2 N 塩酸を添加することにより混合物を pH 6 に酸性化した。所望の副題化合物を酢酸エチル中に抽出し、乾燥し、減圧下に乾燥して白色固体 343 mg を得た (融点 165 - 167 °C) 。

収率 : 84 %

^1H NMR (CDCl₃): δ 12.52 (br.s, 1H),
7.38 (d, J=7.8 Hz, 1H),
7.25 (t, J=7.9 Hz, 1H),
6.93 (d, J=7.8 Hz, 1H), 2.92 (s, 3H),
2.21 (s, 3H).

C, H, N, O としての元素分析 :

計算値 : C, 65.44 ; H, 6.71 ; N, 8.48 ;

実測値 : C, 65.62 ; H, 6.84 ; N, 8.26.

調製 29

A. 2-メチル-5-アミノ安息香酸

錫／塩酸混合物を用いて2-メチル-5-ニトロ安息香酸を還元して所望の標題化合物を製造した（融点142-144℃）。

収率：75%

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 12.67 (br.s, 1H), 7.23 (s, 1H),
7.04 (d, J=8.2 Hz, 1H),
6.82 (d, J=7.9 Hz, 1H), 3.25 (s, 2H),
2.40 (s, 3H).

C₈H₉N O₂としたときの元素分析：

計算値：C, 63.57; H, 6.00; N, 9.27;

実測値：C, 63.81; H, 6.24; N, 9.06.

B. 2-メチル-5-ヒドロキシ安息香酸

調製29Aの副題化合物を用いて、実質的に代替調製23Cに

記載の方法によって所望の副題化合物を製造した。

収率：65%（融点136-139℃）

^1H NMR (DMSO): δ 12.77 (br.s, 1H), 9.46 (br. s, 1H),
7.26 (s, 1H), 7.12 (d, J=8.3 Hz, 1H),
6.85 (d, J=8.1 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H).

C₈H₈O₃としたときの元素分析：

計算値：C, 63.15; H, 5.29;

実測値：C, 63.27; H, 5.22.

調製30A. 5-シアノイソキノリン

1. 5 N 塩酸 288 mL中の5-アミノイソキノリン 10.0 g (61.4 mmol) の冷却（0℃）溶液に、水中の5.2 M 亜硝酸ナトリウム 15 mLを添加した。約5分後に、ヨウ化物とデンプン紙試験を用いて試験反応溶液が陰性になるまで炭酸水素ナトリウムの冷却飽和溶液を添加した。得られる溶液をトルエン 300

mLおよび、シアン化ナトリウム 8.4 g (177 mmol) とシアン化銅 7.6 g (85 mmol) とを含む水溶液 150 mLを含む冷却 (0 ~ 5 °C) 二相混合物中に注いだ。得られる反応混合物を室温まで暖め、約 1 時間反応させ、次いで酢酸エチルと水との混合物で希釈した。得られる層を分離し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、次いで減圧下で乾燥して、黄色固体 5.9 g を得た。

収率 : 56 %

^1H NMR (CDCl_3): δ 9.38 (s, 1H), 8.76 (d, $J=5.89$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J=8.29$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J=8.30$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J=8.59$ Hz, 1H), 7.71 (t, $J=7.78$ Hz, 1H);

IR (KBr): 3433, 3090, 3026, 2924, 2226, 1618, 1574, 1495, 1433, 1373, 1277, 1225, 1034, 829, 766, 714.

B. 5-カルボキシイソキノリン

濃塩酸 55 mL中に調製 30 A の副題化合物 6.5 g (42 mmol) を含む溶液を封入管中、155 °Cで5.5時間加熱し、次いで室温に冷却し、乾燥して固体を得た。この固体を水 300 mLに再溶解し、得られる溶液を希水酸化アンモニウム溶液で pH 6 に調整すると、褐色固体沈殿が得られた。この固体を濾過で単離し、ベンゼンと共沸し、次いで減圧下、130 °Cで約 3 時間乾燥して、黒褐色微粉末 5.7 g を得た (融点 270 - 272 °C)

収率 : 78 %

^1H NMR (DMSO): δ 13.4 (br.s, 1H),

8.69 (d, 1H, $J=6.00$ Hz),

8.58 (d, 1H, $J=4.6$ Hz),

8.40 (d, 1H, $J=7.37$ Hz),

8.36 (d, 1H, $J=8.12$ Hz),

7.74 (t, 1H, $J=7.76$);

IR (KBr): 3460, 3014, 2930, 2851, 2777, 2405, 1912, 1711,

1622, 1574, 1493, 1427, 1375, 1264, 1211, 1152,

1044.

C. 5-カルボキシイソキノリンペンタフルオロフェニルエステル

酢酸エチル 60 mL中に1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC) 1.53 g (7.39 mmol) を含む冷却 (0℃) 溶液に、酢酸エチル 30 mL中の調製30Bの副題化合物 1.28 g (7.39 mmol)、およびペンタフルオロフェノール 4.08 g (22.17 mmol) を添加した。得られる反応混合物を0℃で約6時間反応させ、セライトで濾過した。得られる濾液を1N水酸化ナトリウム、水、およびブラインで順次洗浄し、減圧下で濃縮することによって白色固体を得た。この固体をカラムクロマトグラフィー (シリカ; ヘキサン中33%酢酸エチルで溶出) で精製して所望の副題化合物 1.80 gを得た (融点 142-144℃)。

収率: 72%

^1H NMR (CDCl_3): δ 9.38 (s, 1H), 8.74 (m, 3H),

8.34 (d, $J=8.1$ Hz, 1H),

7.78 (t, $J=7.7$ Hz, 1H);

IR (KBr): 3422, 3021, 2089, 1752, 1622, 1522, 1215, 758.

$\text{C}_{14}\text{H}_4\text{NO}_2\text{F}_5 \cdot 0.3\text{CH}_2\text{Cl}_2$ としての元素分析:

計算値: C, 57.30; H, 2.17; N, 4.03;

実測値: C, 57.40; H, 2.10; N, 4.33.

調製 3 1

5-カルボキシイソキノリンペンタフルオロフェニルエステル

酢酸エチル 25 mL中の5-カルボキシキノリン 0.236 g

(1.36 mmol)、ペンタフルオロフェノール 0.746 g (4.05 mmol) および DCC 0.571 g (2.76 mmol) を用いて、反応混合物を 48 時間反応させる以外は実質的に調製 30 C に記載の方法により所望の副題化合物を製造した。得られる粗製物質をカラムクロマトグラフィーで精製して白色固体 0.40 g を得た。

収率 : 87 %

^1H NMR (CDCl_3): δ 9.33 (d, $J=8.54$ Hz, 1H),

9.03 (dd, $J=4.16, 1.28$ Hz, 1H),

8.63 (d, $J=7.25$ Hz, 1H),

8.47 (d, $J=8.53$ Hz, 1H);

7.87 (t, $J=7.96$ Hz, 1H),

7.61 (dd, $J=8.76, 4.18$ Hz, 1H);

IR (KBr): 3472, 2667, 2461, 1749, 1520, 1319, 1259, 1182,

1145, 1105, 1005, 947, 812.

調製 3 2

1 H-インドリン-4-カルボン酸

酢酸 5 mL中にインドール-4-カルボン酸 100 mg (0.62 mmol) を含む冷却 (10 °C) 溶液に、固体シアノボロヒドリドナトリウム 390 mg (6.2 mmol) を添加した。得られる混合物を室温で約 16 時間反応させ、次いで水で希釈した。この溶液から塩化メチレンを用いて所望の化合物を抽出し、有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (シリカ; 塩化メチレン中 1 % メタノールで溶出) で精製して標題化合物 12 mg を得た (融点 97 - 98 °C)。

収率 : 12 %

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.48 (d, $J=8.8$ Hz, 1H),
 7.34 (t, $J=8.6$ Hz, 1H),
 6.88 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 3.59 (m, 4H).

C, H, N, O: としての元素分析:

計算値: C, 66.25; H, 5.56; N, 8.58

実測値: C, 66.36; H, 5.82; N, 8.42.

調製 3 3

A. 2, 3-ジメトキシ-6-クロロトルエン

酢酸 25 mL 中に 1-メチル-2, 3-ジメトキシベンゼン 25 g (0.16 mmol) を含む混合物に、1-クロロメチルメチルエーテル 26.4 g (0.33 mmol) をゆっくり添加した。得られる反応混合物を 30℃で一晩反応させ、次いで冷水で希釈し、沈殿を生成させた。この沈殿を熱ヘキサンから再結晶して精製し、減圧下で乾燥して白色固体 20.3 g を得た (融点 69-70℃)。

収率: 62%

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.01 (d, $J=6.1$ Hz, 1H),
 6.75 (d, 4.62 (s, 2H), 3.85 (s, 3H),
 3.76 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).

C, H, O, Cl としての元素分析:

計算値: C, 59.93; H, 6.54;

実測値: C, 59.87; H, 6.43.

B. 2-メチル-3, 4-ジメトキシ安息香酸

水 150 mL 中に調製 3 3 A の副題化合物 3.0 g (15 mmol)

を含む混合物に、固体過マンガン酸カリウム 3.2 g (20 mmol) と炭酸ナトリウム 3.0 g (36 mmol) を添加した。得られる反応混合物を 80℃に加熱し、約 24 時間反応させた。冷却後、反応混合物を濾過し、酢酸エチルで希釈した。得られる層を分離し、水層を 2 N 塩酸で酸性化して沈殿を生成させた。この沈殿

を濾過によって単離し、冷ヘキサンで洗浄して白色固体 1.7 g を得た（融点 179 - 180 °C）。

収率：58%

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 12.49 (br.s, 1H), 7.71 (br.s, 1H),
6.99 (br.s, 1H), 3.89 (s, 3H),
3.77 (s, 3H), 2.45 (s, 3H).

C₁₀H₁₂O₄としたときの元素分析：

計算値：C, 61.28；H, 6.17；

実測値：C, 61.36；H, 6.24.

C. 2-メチル-3, 4-ジヒドロキシ安息香酸

塩化メチレン 5 mL 中に調製 33B の副題化合物 250 mL (1.3 mmol) を含む冷却 (0 °C) 混合物に、塩化メチレン中の三臭化ホウ素の 6.4 mmol / 1.0 mL 溶液 6.4 mL を添加した。得られる反応混合物を約 90 分間反応させ、2 N 塩酸 25 mL で希釈した。所望の化合物を酢酸エチルで抽出し、有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮することによって褐色固体 197 mg を得た（融点 200 - 201 °C）。

収率：92%

^1H NMR (DMSO): δ 12.14 (br.s, 1H), 9.96 (br.s, 1H),
8.34 (br.s, 1H), 7.27 (d, J=7.0 Hz, 1H),
6.67 (d, J=6.7 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H).

C₈H₈O₄としたときの元素分析：

計算値：C, 57.14；H, 4.80；

実測値：C, 57.34；H, 4.76.

実施例 1

[3S - (3R', 4aR', 8aR', 2'S', 3'R')] - 2 - [2'-ヒドロキシ-3'-フェニルメチル-4'-アザ-5'-オキソ-5'-(2"-フルオロ-3"-ヒドロキシフェニル)ペンチル]デカヒドロイソキノリン-3

- N - t - プチルカルボキサミド

無水テトラヒドロフラン 3 mL 中に調製 1 B の副題化合物 80 mg (0 . 20 mmol) 、調製 11 B の化合物 31 mg (0 . 20 mmol) および 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (H O B T · H₂O) を含む冷却 (- 10 °C) 溶液に、1, 3 - ジシクロヘキシルカルボジイミド (D C C) 41 mg (0 . 20 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 36 時間攪拌し、減圧濃縮した。得られる残渣を酢酸エチルに再溶解し、セライトで濾過し、飽和炭酸水素ナトリウムとブラインで順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮した。粗生成物をラジアルクロマトグラフィー (1 mm プレート ; 塩化メチレン中の 2 - 5 % メタノールで勾配溶出) で精製して白色泡状物 79 mg を得た。

収率 : 73 %

$[\alpha]_D -90.80^\circ$ ($c=0.333$, MeOH).

¹H NMR (CDCl₃) : δ 1.24 (s, 9H), 1.16-2.05 (m, 14H),

2.20-2.40 (m, 2H), 2.55-2.70 (m, 2H),

2.90-3.04 (m, 2H), 3.10-3.25 (m, 1H),

4.03 (br.s, 1H), 4.51 (br.s, 1H),

6.01 (s, 1H), 6.90-7.35 (m, 9H).

IR (CHCl₃) : 3580, 3550-3100 (br.), 2929, 2865, 1662, 1596,

1521, 1472, 1455, 1394, 1368, 1293, 1157,

1047, 879, 839 cm⁻¹.

MS (FD) : m/e 540 (M⁺, 100).

HR MS (FAB) : C, H, N, O, F としたときの m / e

計算値 : 540.3238 ;

実測値 : 540.3228.

実施例 2

[3 S - (3 R', 4 a R', 8 a R', 2' S', 3' R')] - 2 - [2' - ヒドロキシ - 3' - フェニルメチル - 4' - アザ - 5' - オキソ - 5' - (2'' - クロロ - ピリド - 3'' - イル) ペンチル] デカヒドロイソキノリン - 3 - N - t - プチルカルボキサミド

無水テトラヒドロフラン 3 mL 中の調製 1 B の副題化合物 80 mg (0.20 mmol)、2-クロロニコチン酸 31 mg (0.20 mmol)、DCC 41 mg (0.20 mmol) および HOBt · H₂O 7 mg (0.20 mmol) を用いて、実質的に実施例 1 に記載の方法により標題化合物を製造した。粗生成物をラジアルクロマトグラフィー (1 mm プレート ; 塩化メチレン中の 0-5% メタノールで勾配溶出) で精製してオフホワイト泡状物 58 mg を得た。

収率 : 54%

$[\alpha]_D -70.64^\circ$ ($c = 0.224$, MeOH).

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.16 (s, 9H), 1.17-2.10 (m, 12H),
2.25-2.37 (m, 2H), 2.52-2.70 (m, 2H),
2.97-3.06 (m, 2H), 3.44-3.53 (m, 2H),
4.05 (br.s, 1H), 4.60-4.70 (m, 1H),
5.64 (s, 1H), 7.18-7.38 (m, 7H),
7.60-7.63 (m, 1H), 8.38-8.40 (m, 1H).

IR (CHCl₃): 3618, 3428, 3650-3100 (br.), 2929, 1667, 1583,
1515, 1455, 1401, 1368, 1247, 1071, 1046,
877 cm⁻¹.

MS(FD): m/e 541 (M⁺), 440 (100).

C, H, N, O, Cl としたときの元素分析

計算値 : C, 66.59; H, 7.64; N, 10.35; Cl 6.55;

実測値 : C, 66.60; H, 7.58; N, 10.17; Cl 6.84.

実施例 3

[3 S - (3 R', 4 a R', 8 a R', 2' S', 3' R')] - 2 - [2' - ヒドロキシ - 3' - フェニルメチル - 4' - アザ - 5' - オキソ - 5' - (2'' - エチル - 3'' - ヒドロキシフェニル) ペンチル] デカヒドロイソキノリン - 3 - N - t - ブチルカルボキサミド

無水テトラヒドロフラン 3 mL 中の調製 1 B の副題化合物 80 mg (0.20 mmol)、調製 10 B の副題化合物 35 mg (0.21 mmol)、DCC 41 mg (0.20

mmol) およびH O B T · H₂O 27 mg (0.20 mmol) を用いて、実質的に実施例1に記載の方法により標題化合物を製造した。粗生成物をラジアルクロマトグラフィー(1mmプレート; 塩化メチレン中の3-5%メタノールで

勾配溶出)で精製してオフホワイト泡状物71mgを得た。

収率: 65%

$[\alpha]_D$: -76.29° (c=0.291, MeOH).

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.03 (t, J=7.42 Hz, 3H), 1.21 (s, 9H), 1.22-2.10 (m, 11H), 2.24-2.35 (m, 2H), 2.44-2.70 (m, 4H), 2.96-3.05 (m, 2H), 3.26-3.40 (m, 1H), 3.96-4.23 (m, 2H), 4.53 (br.s, 1H), 5.80 (s, 1H), 6.30-6.56 (m, 3H), 6.77 (d, J=7.77 Hz, 1H), 6.88 (t, J=7.75 Hz, 1H), 7.19-7.39 (m, 5H).

IR (CHCl₃): 3700-3100 (br.), 3429, 3327, 3011, 2971, 2930, 2867, 1662, 1604, 1585, 1514, 1455, 1394, 1368, 1278, 1155, 1087, 1046, 910 cm⁻¹.

MS(FD): m/e 550 (M⁺, 100).

HR MS(FAB): C, H, N, O, としたときの m/e

計算値: 550.3645;

実測値: 550.3664.

実施例 4

[2S-(2R', 2'S', 3'R')] - 1 - [2'-ヒドロキシ-3'-フェニルメチル-4'-アザ-5'-オキソ-5'-(2"-メチル-3"-ヒドロキシフェニル)ペンチル]ピロリジン-2-N-t-ブチルカルボキサミド

無水テトラヒドロフラン2mL中の調製3Eの副題化合物55mg(0.16 mmol)、調製9Bの副題化合物25mg(0.16 mmol)、DCC 33mg(0.16 mmol) およびH O B T · H₂O 2

2 mg (0 . 1 6 mmol) を用いて、実質的に実施例 1 に記載の方法により標題化合物を製造した。粗生成物をラジアルクロマトグラフィー (1 mm プレート ; 塩化メチレン中の 4 - 8 % メタノールで勾配溶出) で精製して白色固体 5 2 mg を得た。

収率 : 6 9 %

$[\alpha]_D$: . -72.15° (c=0.211, MeOH).

^1H NMR (CD₃OD): δ 1.33 (s, 9H), 1.70-1.90 (m, 4H),
2.06-2.20 (m, 1H), 2.45-3.30 (m, 8H),
3.60-3.70 (m, 1H), 4.25-4.38 (m, 1H),
6.48 (d, J=8.8 Hz, 1H),
6.74 (d, J=7.7 Hz, 1H),
6.93 (t, J=7.7 Hz, 1H),
7.15-7.32 (m, 5H).

IR (CHCl₃): 3600-2700 (br.), 3450, 3255, 2968, 2928, 1653,
1632, 1588, 1513, 1454, 1364, 1291, 1233,
1064, 884, 836 cm⁻¹.

MS(FD): m/e 468 (M⁺, 100).

C₁₇H₁₇N₃O₄ としたときの元素分析

計算値 : C, 69.35 ; H, 7.98 ; N, 8.99 ;

実測値 : C, 69.54 ; H, 8.10 ; N, 9.19.

実施例 5

[3 S - (3 R', 4 a R', 8 a R', 2' S', 3' R')] - 2 - [2' - ヒドロキシ - 3' - フェニルメチル - 4' - アザ - 5' - オキソ - 5' - (ピリド - 3'' - イル - N - オキシジル) ペンチル] デカヒドロイソキノリン - 3 - N - t - プチルカルボ

キサミド

無水テトラヒドロフラン 3 mL 中の調製 1 B の副題化合物 8 0 mg (0 . 2 0 mmol)、ニコチン酸 N - オキシド 2 8 mg (0 . 2 0 mmol)、DCC 4 1 mg (0 . 2 0 mmol) および HOB T · H₂O 2 7 mg (0 . 2 0 mmol) を用いて、実質的に実施

例 1 に記載の方法により標題化合物を製造した。粗生成物をラジアルクロマトグラフィー（1 mm プレート；塩化メチレン中の 5 - 10 % メタノールで勾配溶出）で精製して白色泡状物 81 mg を得た。

収率：76 %

$[\alpha]_D$: -104.39° (c=0.213, MeOH).

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.19 (s, 9H), 1.19-2.10 (m, 14H),
2.50-2.60 (m, 1H), 2.65-2.79 (m, 1H),
2.95-3.10 (m, 2H), 3.83 (br.s, 1H),
4.22-4.32 (m, 1H), 4.87 (d, J=5.5 Hz,
1H), 7.06-7.11 (m, 1H), 7.17-7.22 (m,
2H), 7.33-7.44 (m, 3H), 7.57 (d, J=8.0
Hz, 1H), 8.26 (d, J=6.4 Hz, 1H),
8.44-8.48 (m, 2H).

IR (CHCl₃): 3600-3100 (br.), 3428, 2930, 2864, 1669, 1603,
1515, 1479, 1455, 1432, 1394, 1368, 1300, 1279,
1245, 1135, 1083, 1046, 1017 cm⁻¹.

MS(FD): m/e 522 (M⁺, 100).

実施例 6

[2S - (2R', 2'S', 3'R')] - 1 - [2' - ヒドロキシ - 3' - フェニルメチル - 4' - アザ - 5' - オキソ - 5'

- (2'' - メチル - 3'' - ヒドロキシフェニル) ペンチル] ピペリジン - 2 - N - t - ブチルカルボキサミド

無水テトラヒドロフラン 5 mL 中の調製 4 F の副題化合物 100 mg (0.29 mmol)、調製 9 B の副題化合物 44 mg (0.29 mmol)、DCC 59 mg (0.29 mmol) および HOBt · H₂O 39 mg (0.29 mmol) を用いて、実質的に実施例 1 に記載の方法により標題化合物を製造した。粗生成物をラジアルクロマトグラフィー（1 mm プレート；塩化メチレン中の 1.5 - 7 % メタノールで勾配溶出）で精製してオフホワイト泡状物 57 mg を得た。

収率 : 41 %

$[\alpha]_D$: -58.90° ($c=0.163$, MeOH).

^1H NMR (CD_3OD): δ 1.29 (s, 9H), 1.50-2.20 (m, 10H),
2.60-2.75 (m, 4H), 3.10-3.35 (m, 4H),
3.85-4.02 (m, 2H), 4.10-4.35 (m, 2H),
4.85 (s, 1H), 3.85-4.02 (m, 2H), 4.10-4.35
(m, 2H), 4.85 (s, 1H), 6.55 (d, $J=7.29$ Hz,
1H), 6.75 (d, $J=7.83$ Hz, 1H), 6.90-6.96
(m, 1H), 7.15-7.35 (m, 5H).

IR (CDCl_3): 3601, 3600-3100 (br), 3428, 3340, 3008, 2941,
2861, 1661, 1601, 1587, 1514, 1455, 1394,
1367, 1284, 1156, 1086, 1047, 832 cm^{-1} .

MS(FD): m/e 482 (M^+ , 100).

C, H, N, O, としての元素分析

計算値 : C, 69.83; H, 8.16; N, 8.72;

実測値 : C, 69.84; H, 8.46; N, 8.50.

実施例 7

[3 S - (3 R', 4 a R', 8 a R', 2' S', 3' R')] - 2 - [2' - ヒ
ドロキシ - 3' - フェニルメチル - 4' - アザ - 5' - オキソ - 5' - (2'' -
メチル - 3'' - フルオロフェニル) ペンチル] デカヒドロイソキノリン - 3 - N
- t - ブチルカルボキサミド

無水テトラヒドロフラン 3 mL 中の調製 1 B の副題化合物 80 mg (0.20 mmol)
)、3 - フルオロ - 2 - メチル安息香酸 31 mg (0.20 mmol)、DCC 41 mg
(0.20 mmol) および HOBt · H₂O 27 mg (0.20 mmol) を用いて、実
質的に実施例 1 に記載の方法により標題化合物を製造した。粗生成物をラジアル
クロマトグラフィー (1 mm プレート; 塩化メチレン中の 1.5 - 3 % メタノール
で勾配溶出) で精製して白色泡状物 40 mg を得た。

収率 : 37 %

$[\alpha]_D$: -80.10° ($c=0.132$, MeOH).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.13 (s, 9H), 1.13-2.10 (m, 16H),
2.20-2.35 (m, 2H), 2.50-2.70 (m, 2H),
2.95-3.05 (m, 2H), 3.53-3.58 (m, 1H),
3.98 (s, 1H), 4.03-4.10 (m, 1H), 5.68 (s,
1H), 6.83-7.07 (m, 3H), 7.10-7.40 (m, 5H).

IR (CHCl_3): 3650-3150 (br), 3429, 3030, 3008, 2930, 2863,
1672, 1608, 1514, 1455, 1394, 1368, 1277,
1046, 910, 830 cm^{-1} .

MS(FD): m/e 538 (M^+ , 100).

HR MS(FAB): C, H, N, O, F としたときの m/e

計算値: 538.3445;

実測値: 538.3469.

実施例 8

[3 S - (3 R', 4 a R', 8 a R', 2' S', 3' R')] - 2 - [2' - ヒ
ドロキシ - 3' - フェニルメチル - 4' - アザ - 5' - オキソ - 5' - (2'' -
クロロ - 3'', 5'' - ジヒドロキシフェニル) ペンチル] デカヒドロイソキノリ
ン - 3 - N - t - ブチルカルボキサミド

無水テトラヒドロフラン 2 mL 中の調製 1 B の副題化合物 100 mg (0.25 mmol)、2 - クロロ - 3, 5 - ジヒドロキシ安息香酸 47 mg (0.25 mmol)、DCC 51 mg (0.25 mmol) および HOBt · H₂O 34 mg (0.25 mmol) を用いて、実質的に実施例 1 に記載の方法により標題化合物を製造した。粗生成物をラジアルクロマトグラフィー (2 mm プレート; 塩化メチレン中の 2 - 10 % メタノールで勾配溶出) で精製して白色固体 47 mg を得た。

収率: 33 %

$[\alpha]_D$: -53.79° ($c=0.097$, MeOH).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 0.5-3.10 (m, 32H), 3.70-4.60 (m, 2H),
6.00-7.50 (m, 8H).

IR (CHCl_3): 3700-3100 (br.), 2930, 2865, 1658, 1604, 1521,
1455, 1368, 1246, 1156, 1047, 1014, 856 cm^{-1} .

MS(FD): 572 (M^+ , 100).

C, H, N, O, Cl としたときの元素分析

計算値: C, 65.08; H, 7.40; N, 7.34;

実測値: C, 65.30; H, 7.35; N, 7.43.

実施例 9

[3S - (3R', 4aR', 8aR', 2'S', 3'R')] - 2 - [2'-ヒ
ドロキシ-3'-フェニルメチル-4'-アザ-5'-オキソ-5'-(2"-
メチル-3", 5"-ジアミノフェニル)ペンチル]デカヒドロイソキノリン-
3-N- ϵ -ブチルカルボキサミド

無水テトラヒドロフラン 2 mL およびジメチルホルムアミド 0.5 mL 中の調製 1
B の副題化合物 100 mg (0.25 mmol)、3, 5-ジアミノ-2-メチル安息
香酸 41 mg (0.25 mmol)、DCC 51 mg (0.25 mmol) および HOBt ·
H₂O 34 mg (0.25 mmol) を用いて、実質的に実施例 1 に記載の方法により
標題化合物を製造した。粗生成物をラジアルクロマトグラフィー (1 mm プレート
; 塩化メチレン中の 1-10% メタノールで勾配溶出) で精製して明橙色泡状物
30 mg を得た。

収率: 22%

$[\alpha]_D -89.27^\circ$ ($c=0.137$, MeOH).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.21 (s, 9H), 1.30-2.02 (m, 16H),
2.19-2.35 (m, 2H), 2.48-2.70 (m, 2H),
2.90-3.07 (m, 2H), 3.10-3.23 (m, 1H),
3.50 (br.s, 4H), 3.94 (br.s, 1H), 4.40-
4.50 (m, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.89-5.95 (m,
2H), 6.30 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.15-7.33 (m,
5H).

IR (CHCl_3): 3600-3100 (br), 3029, 3005, 2928, 2865, 1664,
1621, 1513, 1455, 1392, 1367, 1276, 1244,
1171, 1047, 841 cm^{-1} .

MS(FD): m/e 550 (M^+ , 100).

HR MS(FAB): C, H, N, O, としたときの m/e

計算値: 550.3757;

実測値: 550.3762.

実施例 10

[3S - (3R', 4aR', 8aR', 2'S', 3'R')] - 2 - [2' - ヒ
ドロキシ - 3' - フェニルメチル - 4' - アザ - 5' - オキソ - 5' - (2'' -
メチル - 3'', 5'' - ジニトロフェニル) ペンチル] デカヒドロイソキノリン -
3 - N - t - プチルカルボキサミド

無水テトラヒドロフラン 3 mL 中の調製 1 B の副題化合物 100 mg (0.25 mmol)、3, 5 - ジニトロ - 2 - メチル安息香酸 56 mg (0.25 mmol)、DCC 51 mg (0.25 mmol) および HOBt · H₂O 34 mg (0.25 mmol) を用いて、実質的に実施例 1 に記載の方法により標題化合物を製造した。粗生成物をラジアルクロマトグラフィー (1 mm プレート; 塩化メチレン中の 0 - 3 % メタノールで勾配溶出) で精製してオフホワイト泡状物 61 mg を得た。

収率: 41 %

$[\alpha]_D -105.96^\circ$ ($c=0.302$, MeOH).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.02 (s, 9H), 1.02-2.60 (m, 20H),
2.90-3.06 (m, 2H), 3.21 (br.s, 1H),
3.60-3.75 (m, 1H), 4.05-4.20 (m, 1H),
4.65-4.80 (m, 1H), 5.47 (s, 1H),
7.20-7.50 (m, 5H), 8.00-8.20 (m, 2H),
8.56 (s, 1H).

IR (CHCl_3): 3621, 3500-3100 (br), 3428, 3024, 2977, 2931,
1665, 1615, 1539, 1455, 1347, 1278, 1245,
1047, 878 cm^{-1} .

MS(FD): m/e 610 (M^+ , 100).

HR MS (FAB): $\text{C}_{32}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_7$ としたときの m/e

計算値: 610.3241;

実測値: 610.3240.

実施例 11

[3S - (3R', 4aR', 8aR', 2'S', 3'R')] - 2 - [2' - ヒ
ドロキシ - 3' - フェニルメチル - 4' - アザ - 5' - オキソ - 5' - (2'' -
クロロ - 3'' - ヒドロキシフェニル) ペンチル] デカヒドロイソキノリン - 3 -
N - t - ブチルカルボキサミド

無水テトラヒドロフラン 4 mL 中の調製 1 B の副題化合物 116 mg (0.29 mmol)、調製 14 の標題化合物 50 mg (0.29 mmol)、DCC 60 mg (0.29 mmol) および HOBt · H₂O 39 mg (0.29 mmol) を用いて、実質的に実施例 1 に記載の方法により標題化合物を製造した。粗生成物をラジアルクロマトグラフィー (1 mm プレート; 塩化メチレン中の 2.5 - 5% メタノー

ルで勾配溶出) で精製して白色固体 83 mg を得た。

収率: 51%

$[\alpha]_D -74.29^\circ$ ($c=0.140$, MeOH).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.19 (s, 9H), 1.19-2.80 (m, 16H),
2.90-3.15 (m, 2H), 3.35 (br.s, 1H),
4.06 (br.s, 1H), 4.56 (br.s, 1H),
5.85 (br.s, 1H), 6.60-6.70 (m, 1H),
6.90-7.35 (m, 8H).

IR (CHCl_3): 3621, 3600-3100 (br), 3429, 2977, 2929, 1671,
1584, 1515, 1445, 1394, 1368, 1292, 1182,
1046, 878, 823 cm^{-1} .

MS(FD): m/e 556 (M^+ , 100).

C, H, N, O, Cl としたときの元素分析

計算値: C, 66.95; H, 7.61; N, 7.56;

実測値: C, 66.76; H, 7.72; N, 7.69.

実施例 12

[3S - (3R', 4aR', 8aR', 2'S', 3'R')] - 2 - [2' - ヒ
ドロキシ - 3' - フェニルメチル - 4' - アザ - 5' - オキソ - 5' - (2'' -
メチル - 3'' - ヒドロキシフェニル) ペンチル] デカヒドロイソキノリン - 3 -
N - t - ブチルカルボキサミド

無水テトラヒドロフラン 6 mL および無水ジメチルホルムアミド 0.2 mL 中の調
製 1 B の副題化合物 261 mg (0.65 mmol)、調製 9 B の副題化合物 100 mg
(0.65 mmol)、DCC 134 mg (0.65 mmol) および HOBt · H₂O 8
8 mg (0.65 mmol)

1) を用いて、実質的に実施例 1 に記載の方法により標題化合物を製造した。粗
生成物をラジアルクロマトグラフィー (2 mm プレート; 塩化メチレン中の 1 - 5
% メタノールで勾配溶出) で精製して白色固体 304 mg を得た。

収率: 87%

$[\alpha]_D -75.00^\circ$ ($c=0.200$, MeOH).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.18 (s, 9H), 1.19-2.05 (m, 18H),
2.20-2.35 (m, 2H), 2.50-2.70 (m, 2H),
2.90-3.05 (m, 2H), 3.22-3.35 (m, 1H),
3.96-4.05 (m, 1H), 4.45-4.55 (m, 1H),
5.77 (s, 1H), 6.53 (d, $J=7.4$ Hz, 2H),
6.75 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.85-6.90 (m, 1H),
7.15-7.35 (m, 6H).

IR (CHCl_3): 3606, 3600-3100 (br.), 3429, 3011, 2929, 2865,
1663, 1604, 1587, 1514, 1455, 1367, 1277,
1200, 1156, 1046, 910 cm^{-1} .

MS(FD): m/e 537 (M^+ , 100).

HR MS (FAB): C, H, N, O, としたときの m/e

計算値: 536.3488;

実測値: 536.3488.

実施例 13

[3S - (3R', 4aR', 8aR', 2'S', 3'R')] - 2 - [2' - ヒ
ドロキシ - 3' - フェニルメチル - 4' - アザ - 5' - オキソ - 5' - (2'' -
メチル - 3'' - メトキシフェニル) ペンチル] デカヒドロイソキノリン - 3 - N
- t - ブチルカ

ルボキサミド

無水テトラヒドロフラン 2 mL 中の調製 1 B の副題化合物 80 mg (0.20 mmol)
)、調製 15 B の副題化合物 33 mg (0.20 mmol)、DCC 41 mg (0.20
mmol) および HOBt · H₂O 27 mg (0.20 mmol) を用いて、実質的に実施
例 1 に記載の方法により標題化合物を製造した。粗生成物をラジアルクロマトグ
ラフィー (2 mm プレート; 塩化メチレン中の 2.5% メタノールで溶出) で精製
して白色泡状物 93 mg を得た。

収率: 84%

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.17 (s, 9H), 1.17-2.05 (m, 12H),
 2.05 (s, 3H), 2.25-2.38 (m, 2H),
 2.50-2.75 (m, 2H), 2.95-3.10 (m, 2H),
 3.35-3.50 (m, 1H), 3.79 (s, 3H),
 3.98-4.15 (m, 2H), 4.59-4.65 (m, 1H),
 5.72 (s, 1H), 6.47 (br.d, $J=8.21$ Hz, 1H),
 6.63 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J=8.12$
 Hz, 1H), 7.08 (t, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.15-7.45
 (m, 5H).

C, H, N, O, としたときの元素分析

計算値: C, 72.10; H, 8.62; N, 7.64

実測値: C, 71.84; H, 8.49; N, 7.67.

実施例 14

[3S - (3R', 4aR', 8aR', 2'S', 3'R')] - 2 - [2' - ヒ
 ドロキシ - 3' - フェニルメチル - 4' - アザ - 5' - オキソ - 5' - (2'',
 3'' - ジクロロフェニル) ペンチ

ル] デカヒドロイソキノリン - 3 - N - t - ブチルカルボキサミド

無水テトラヒドロフラン 3 mL 中の調製 1 B の副題化合物 80 mg (0.20 mmol)
)、2, 3 - ジクロロ安息香酸 38 mg (0.20 mmol)、DCC 41 mg (0.2
 0 mmol) および HOBt · H₂O 27 mg (0.20 mmol) を用いて、実質的に実
 施例 1 に記載の方法により標題化合物を製造した。粗生成物をラジアルクロマト
 グラフィー (2 mm プレート; 塩化メチレン中の 2.5 - 5 % メタノールで勾配溶
 出) で精製して白色泡状物 95 mg を得た。

収率: 84 %

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.16 (s, 9H), 1.17-2.05 (m, 12H),
 2.20-2.38 (m, 2H), 2.50-2.75 (m, 2H),
 2.95-3.10 (m, 2H), 3.40-3.55 (m, 1H),
 3.69 (s, 1H), 4.00-4.10 (m, 1H),
 4.58-4.72 (m, 1H), 5.77 (s, 1H),
 6.98-7.47 (m, 9H).

MS(FD): m/e 574 (M^+), 473 (100).

実施例 15

[3S-(3R', 4aR', 8aR', 2'S', 3'R')] - 2 - [2'-ヒドロキシ-3'-フェニルメチル-4'-アザ-5'-オキソ-5'-(2"-トリフルオロメチルフェニル)ペンチル]デカヒドロイソキノリン-3-N-tert-ブチルカルボキサミド

無水テトラヒドロフラン 3 mL 中の調製 1 B の副題化合物 80 mg (0.20 mmol)、2-トリフルオロメチル安息香酸 38 mg (0.

20 mmol)、DCC 41 mg (0.20 mmol) および HOBt · H₂O 27 mg (0.20 mmol) を用いて、実質的に実施例 1 に記載の方法により標題化合物を製造した。粗生成物をラジアルクロマトグラフィー (2 mm プレート; 塩化メチレン中の 2.5-5% メタノールで勾配溶出) で精製して白色泡状物 72 mg を得た。

収率: 63%

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.10 (s, 9H), 1.16-2.05 (m, 14H),
 2.15-2.35 (m, 2H), 2.45-2.70 (m, 2H),
 2.92-3.05 (m, 2H), 3.38-3.55 (m, 1H),
 3.70 (br.s, 1H), 3.98-4.10 (m, 1H),
 4.58-4.70 (m, 1H), 5.90 (s, 1H),
 7.00-7.65 (m, 10H).

MS(FD): m/e 573 (M^+ , 100).

C, H, N, O, F, としたときの元素分析

計算値: C, 67.00; H, 7.38; N, 7.32;

実測値 : C, 67.11 ; H, 7.09 ; N, 7.10.

実施例 16

[3 S - (3 R', 4 a R', 8 a R', 2' S', 3' R')] - 2 - [2' - ヒドロキシ - 3' - フェニルメチル - 4' - アザ - 5' - オキソ - 5' - (2'' - オキソ - 3'' - メチル - ピリド - 4'' - イル) ペンチル] デカヒドロイソキノリン - 3 - N - t - ブチルカルボキサミド

無水ジメチルホルムアミド 1. 3 mL 中の調製 1 B の副題化合物 14. 7 mg (0. 037 mmol)、調製 12 F の副題化合物 5. 6 mg (0. 037 mmol)、DCC 7. 6 mg (0. 037 mmol) およ

び HOB T · H₂O 4. 9 mg (0. 037 mmol) を用いて、実質的に実施例 1 に記載の方法により標題化合物を製造した。粗生成物をラジアルクロマトグラフィー (1 mm プレート ; 塩化メチレン中の 10 % メタノールで溶出) で精製して白色固体 6. 5 mg を得た。

収率 : 34 %

¹H NMR (CDCl₃) : δ 1.00-3.40 (m, 32H), 4.00-4.70 (m, 3H), 5.90-6.10 (m, 1H), 6.90-7.40 (m, 8H).

MS (FD) : m/e 537 (M⁺, 100).

実施例 17

[3 S - (3 R', 4 a R', 8 a R', 2' S', 3' R')] - 2 - [2' - ヒドロキシ - 3' - フェニルメチル - 4' - アザ - 5' - オキソ - 5' - (2'', 6'' - ジクロロ - 3'' - ヒドロキシフェニル) ペンチル] デカヒドロイソキノリン - 3 - N - t - ブチルカルボキサミド

無水テトラヒドロフラン 2 mL 中の調製 1 B の副題化合物 48 mg (0. 12 mmol)、調製 13 の副題化合物 25 mg (0. 12 mmol)、DCC 2. 5 mg (0. 12 mmol) および HOB T · H₂O 16 mg (0. 12 mmol) を用いて、実質的に実施例 1 に記載の方法により標題化合物を製造した。粗生成物をラジアルクロマトグラフィー (1 mm プレート ; 塩化メチレン中の 2 - 5 % メタノールで勾配溶出) で

精製して所望の標題化合物 14 mg を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 0.9-2.15 (m, 23H), 2.22-2.85 (m, 4H),

2.95-3.10 (m, 2H), 3.30-3.58 (m, 1H),

3.98-4.12 (m, 1H), 4.56-4.75 (m, 1H),

5.60-5.82 (m, 1H), 6.60-6.79 (m, 1H),

6.90-7.40 (m, 6H).

IR (CHCl_3): 3010, 2937, 1644, 1606, 1605, 1497, 1474,

1454, 1433, 1417, 1341, 1313, 1274, 1252,

1161, 1093, 1074, 1027, 991 cm^{-1} .

MS(FD): m/e 590 (M^+ , 100).

実施例 18

[3S - (3R', 4aR', 8aR', 2'S', 3'R')] - 2 - [2' - ヒドロキシ - 3' - フェニルメチル - 4' - アザ - 5' - オキソ - 5' - (2" - メチル - 3" - アミノフェニル) ペンチル] デカヒドロイソキノリン - 3 - N - t - ブチルカルボキサミド

無水テトラヒドロフラン 3 mL 中の調製 1 B の副題化合物 100 mg (0.25 mmol)、3 - アミノ - 2 - メチル安息香酸 38 mg (0.25 mmol)、HOB T · H₂O 34 mg (0.25 mmol) および DCC 52 mg (0.25 mmol) を用いて、反応をトリエチルアミン 76 mg (0.75 mmol) の存在下に行う以外は、実質的に実施例 1 に記載の方法により標題化合物を製造した。得られる物質をラジアルクロマトグラフィー (2 mm プレート; 塩化メチレン中の 2 - 5 % メタノールで勾配溶出) で精製してオフホワイト泡状物 78 mg を得た。

収率: 58 %

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.19 (s, 9H), 1.20-2.08 (m, 15H),

2.20-2.35 (m, 2H), 2.50-2.70 (m, 2H),

2.92-3.05 (m, 2H), 3.28-3.38 (m, 1H),
 3.61 (br.s, 1H), 3.93-4.20 (m, 2H),
 4.45-4.58 (m, 1H), 5.80 (s, 1H), 6.44 (d,
 $J=7.5$ Hz, 2H), 6.63 (d, $J=7.9$ Hz, 1H),
 6.90 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.17-7.36 (m,
 6H).

MS(FD): m/e 535 (M^+ , 100).

実施例 19

[2S-(2R', 2'S', 3'S')] - 1 - [2'-ヒドロキシ-3'-フェニルチオメチル-4'-アザ-5'-オキソ-5'-(3"-ヒドロキシ-2"-メチルフェニル)ペンチル] - 4-ピリド-3"-イルメチルピペラジン-2-N-t-ブチルカルボキサミド

無水テトラヒドロフラン2mL中の調製6Bの副題化合物50mg (0.11mmol)、調製9Cの副題化合物16mg (0.11mmol)、HOB T · H₂O 14mg (0.11mmol) およびDCC 22mg (0.11mmol) を用いて、実質的に実施例1に記載の方法により標題化合物を製造した。得られる物質をラジアルクロマトグラフィー (1mmプレート; 塩化メチレン中の5-10%メタノールで勾配溶出) で精製してオフホワイト泡状物35mgを得た。

収率: 55%

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.29 (s, 9H), 2.18 (s, 3H),
 2.23-2.33 (m, 1H), 2.45-2.85 (m, 7H),
 3.20-3.35 (m, 3H), 3.45 (s, 1H),

4.00-4.10 (m, 1H), 4.25-4.35 (m, 1H),
 5.00-5.40 (br.s, 1H), 6.61 (d, $J=7.6$ Hz,
 1H), 6.76-6.80 (m, 2H), 6.92 (t, $J=7.7$ Hz,
 1H), 7.12-7.43 (m, 7H), 7.57-7.62 (m,
 1H), 7.78 (br.s, 1H), 8.48-8.58 (m, 2H).

MS (FD): m/e 606 (M^+ , 100).

実施例 20

[3 S - (3 R', 4 a R', 8 a R', 2' S', 3' R')] - 2 - [2' - ヒドロキシ - 3' - フェニルメチル - 4' - アザ - 5' - オキソ - 5' - (2'' - イソプロピル - 3'' - ヒドロキシフェニル) ペンチル] デカヒドロイソキノリン - 3 - N - t - ブチルカルボキサミド

テトラヒドロフラン 8 mL 中の調製 1 B の副題化合物 55 mg (0.137 mmol)、調製 18 B の副題化合物 24.7 mg (0.137 mmol)、DCC 28.25 mg (0.137 mmol) および HOBt · H₂O 18.5 mg (0.137 mmol) を用いて、実質的に実施例 1 に記載の方法により標題化合物を製造した。得られる粗生成物をラジアルクロマトグラフィー (1 mm プレート ; 塩化メチレン中の 3 % メタノールで溶出) で精製して白色泡状物 46 mg を得た。

収率 : 60 %

$[\alpha]_D -84.61$ ($c=2.60$, MeOH).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.19 (d, $J=3.7$ Hz, 3H),
1.21 (d, $J=3.75$ Hz, 3H), 1.23 (s, 9H),
1.27-1.51 (m, 7H), 1.61-2.00 (m, 6H),
2.26-2.35 (m, 2H), 2.56-2.65 (m, 2H),
2.91-3.03 (m, 3H), 3.19-3.27 (m, 1H),
3.96 (m, 1H), 4.51 (m, 1H), 5.82 (br.s, 1H), 5.93 (br.s, 1H), 6.23 (d, $J=8.53$ Hz, 1H), 6.46 (d, $J=7.15$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J=7.17$ Hz, 1H), 6.86 (t, $J=7.74$ Hz, 1H),
7.21-7.31 (m, 5H).

IR (CDCl_3) : 3427, 3322, 3028, 3008, 2930, 2868, 1660, 1603, 1582, 1513, 1455, 1393, 1366, 1304, 1278, 1245, 1088, 1059 cm^{-1} .

MS (FD) : m/e 564 (M^+ , 100).

C, H, N, O, としたときの元素分析

計算値 : C, 72.43 ; H, 8.76 ; N, 7.45 ;

実測値 : C, 72.13 ; H, 8.85 ; N, 7.30.

実施例 2 1

[3 S - (3 R', 4 a R', 8 a R', 2' S', 3' R')] - 2 - [2' - ヒドロキシ - 3' - フェニルメチル - 4' - アザ - 5' - オキソ - 5' - (2'' - プチル - 3'' - ヒドロキシフェニル) ペンチル] デカヒドロイソキノリン - 3 - N - t - プチルカルボキサミド

テトラヒドロフラン 10 mL 中の調製 1 B の副題化合物 91 mg (0.227 mmol)、調製 16 B の副題化合物 44 mg (0.227 mmol)、DCC 46.7 mg (0.227 mmol) および HOBt · H₂O 30.6 mg (0.227 mmol) を用いて、実質的に実施

例 1 に記載の方法により標題化合物を製造した。得られる粗生成物をラジアルクロマトグラフィー (1 mm プレート ; 塩化メチレン中の 4 - 7 % メタノールで勾配溶出) で精製して白色泡状物 72 mg を得た。

収率 : 55 %

$[\alpha]_D -77.36$ ($c=0.36$, MeOH).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : δ 0.84 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.20 (s, 9H),
1.29-2.00 (m, 18H), 2.27 (m, 2H),
2.48-2.69 (m, 4H), 2.99 (m, 2H),
3.29 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 4.49 (m, 1H),
5.85 (s, 1H), 6.45 (m, 2H), 6.75 (d,
 $J=7.19$ Hz, 1H), 6.86 (t, $J=7.67$ Hz, 1H),
7.21-7.31 (m, 5H).

IR (KBr) : 3303 (br.), 3087, 3029, 2927, 2862, 1647,
1583, 1520, 1455, 1366, 1281, 1209, 1108, 735,
698 cm^{-1} .

MS (FD) : m/e 578 (M^+ , 100).

HR MS (FAB) : C, H, N, O, としたときの m/e

計算値 : 578.3958 ;

実測値 : 578.3962.

実施例 2 2

[3 S - (3 R', 4 a R', 8 a R', 2' S', 3' R')] - 2 - [2' - ヒドロキシ - 3' - フェニルメチル - 4' - アザ - 5' - オキソ - 5' - (2'' - プロピル - 3'' - ヒドロキシフェニル) ペンチル] デカヒドロイソキノリン - 3 - N - t - プチル

カルボキサミド

テトラヒドロフラン 4 mL 中の調製 1 B の副題化合物 67 mg (0.167 mmol)、調製 17 B の副題化合物 30 mg (0.167 mmol)、DCC 34 mg (0.167 mmol) および HOBt · H₂O 23 mg (0.167 mmol) を用いて、実質的に実施例 1 に記載の方法により標題化合物を製造した。得られる粗生成物をラジアルクロマトグラフィー (1 mm プレート ; 塩化メチレン中の 3 % メタノールで溶出) で精製して白色泡状物 75 mg を得た。

収率 : 80 %

$[\alpha]_D -43.75$ ($c=0.160$, MeOH).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : δ 0.87 (t, 3H), 1.18 (s, 9H), 1.21-2.04 (m, 15H), 2.24-2.33 (m, 2H), 2.49-2.58 (m, 3H), 2.66 (m, 1H), 2.98 (m, 2H), 3.37 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 5.07 (m, 1H), 5.70 (s, 1H), 6.43 (d, $J = 8.32$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J=7.32$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J=7.12$ Hz, 1H), 6.95 (t, $J=7.78$ Hz, 1H), 7.20-7.33 (m, 5H).

IR (KBr) : 3287 (br.), 3086, 2932, 2868, 1681, 1558, 1456, 1368, 1334, 1291, 1261, 1218, 1169, 1101, 1042, 776, 734, 552 cm^{-1} .

MS (FD) : m/e 564 (M^+ , 100).

HR MS (FAB) : C₃₁H₄₀N₂O₄ したときの m/e

計算値 : 564.3801 ;

実測値 : 564.3789.

実施例 2 3

[3 S - (3 R', 4 a R', 8 a R', 2' S', 3' S')] - 2 - [2' - ヒドロキシ - 3' - フェニルチオメチル - 4' - アザ - 5' - オキソ - 5' - (2" - メチル - 3" - ヒドロキシフェニル) ペンチル] デカヒドロイソキノリン - 3 - N - t - ブチルカルボキサミド

テトラヒドロフラン 4 mL 中の調製 8 G の副題化合物 70 mg (0.16 mmol)、調製 9 C の副題化合物 24.6 mg (0.16 mmol)、DCC 33 mg (0.16 mmol) および HOBt · H₂O 22 mg (0.16 mmol) を用いて、実質的に実施例 1 に記載の方法により標題化合物を製造した。得られる粗生成物をラジアルクロマトグラフィー (1 mm プレート ; 塩化メチレン中の 3 % メタノールで溶出) で精製して白色泡状物 54 mg を得た。

収率 : 60 %

$[\alpha]_D -119.23$ (c=0.26, MeOH).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) : δ 1.09 (s, 9H), 1.12-1.79 (m, 12H),
1.93-2.02 (m, 2H), 2.17-2.30 (m, 2H),
2.31 (s, 3H), 2.43-2.61 (m, 2H), 2.91 (m,
1H), 3.42 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 4.07 (m,
1H), 4.47 (m, 1H), 5.37 (m, 1H), 5.51
(br.s, 1H), 6.84 (m, 1H), 7.06 (m, 2H),
7.17-7.32 (m, 4H), 7.45 (m, 2H).

IR (KBr) : 3297, 2925, 2862, 1627, 1586, 1530, 1482, 1466,
1439, 1366, 1287, 1221, 1156, 1119, 1026, 801,
735, 689 cm⁻¹.

MS (FD) : m/e 568 (M⁺, 100).

C₃₁H₄₄N₂O₄S としたときの HR MS (FAB) :

計算値 : 568.3209 ;

実測値 : 568.3182.

実施例 24

[3 S - (3 R', 4 a R', 8 a R', 2' S', 3' S')] - 2 - [2' - ヒドロキシ - 3' - (ナフト - 2 - イルチオメチル) - 4' - アザ - 5' - オキシ - 5' - (2'' - メチル - 3'' - ヒドロキシフェニル) ペンチル] デカヒドロイソキノリン - 3 - N - t - ブチルカルボキサミド

テトラヒドロフラン 4 mL 中の調製 7 B の副題化合物 70 mg (0.145 mmol)、調製 9 C の副題化合物 22 mg (0.145 mmol)、DCC 29 mg (0.145 mmol) および HOB T · H₂O 19 mg (0.145 mmol) を用いて、実質的に実施例 1 に記載の方法により標題化合物を製造した。得られる粗生成物をラジアルクロマトグラフィー (塩化メチレン中の 5 - 15 % メタノールで勾配溶出) で精製して白色固体 65 mg を得た。

収率 : 73 %

$[\alpha]_D -112.00$ (c=0.25, MeOH).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.10 (s, 9H), 1.15-1.80 (m, 12H),
1.93- 2.06 (m, 1H), 2.17-2.28 (m, 2H),
2.29 (s, 3H), 2.42-2.61 (m, 2H), 2.94 (d,
1H), 3.51 (m, 1H), 3.83-3.92 (m, 1H), 4.10
(m, 1H), 5.36 (br.s, 1H), 5.53 (br.s, 1H),
6.79 (m, 1H), 6.93 (m, 2H), 7.21 (d,
J=8.83 Hz, 1H), 7.40-7.53 (m, 3H), 7.73

(m, 3H), 7.90 (s, 1H).

IR (KBr): 3427, 3311 (br), 2929, 2864, 1703, 1661, 1587,
1514, 1456, 1393, 1366, 1276, 1200, 1177, 1146,
1119, 1070, 1042 cm^{-1} .

MS (FD): m/e 618 (M^+ , 100).

C, H, N, O, としたときの元素分析

計算値 : C, 69.98 ; H, 7.67 ; N, 6.80 ;

実測値 : C, 69.92 ; H, 7.72 ; N, 6.75.

実施例 2 5

[2 S - (2 R', 2' S', 3' S')] - 1 - [2' - ヒドロキシ - 3' - (ナフト - 2 - イルチオメチル) - 4' - アザ - 5' - オキソ - 5' - (2'' - メチル - 3'' - ヒドロキシフェニル) ペンチル] ピペリジン - 2 - N - t - ブチルカルボキサミド

テトラヒドロフラン 2 mL 中の調製 2 G の副題化合物 28 mg (0.065 mmol)、調製 9 C の副題化合物 10 mg (0.065 mmol)、DCC 13.5 mg (0.065 mmol) および HOBt · H₂O 9 mg (0.065 mmol) を用いて、実質的に実施例 1 に記載の方法により標題化合物を製造した。得られる粗生成物をラジアルクロマトグラフィー (1 mm プレート ; 塩化メチレン中の 2 % メタノールで溶出) で精製して白色泡状物 23 mg を得た。

収率 : 63 %

$[\alpha]_D -233.33$ ($c=0.09$, MeOH).

¹H NMR (CDCl₃) : δ 1.17 (s, 9H), 1.26 (m, 1H), 1.56-1.73 (m, 6H), 2.19-2.23 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.42 (m, 1H), 2.62-2.73 (m, 2H), 3.11-3.19 (m, 1H), 3.50-3.72 (m, 2H), 4.10 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 5.89 (s, 1H), 6.77-6.87 (m, 3H), 7.00 (d, $J=8.65$ Hz, 1H), 7.43-7.51 (m, 3H), 7.72-7.80 (m, 3H), 7.88 (s, 1H).

IR (KBr) : 3329, 2934, 2857, 1646, 1586, 1522, 1457, 1364, 1284, 1223, 1133, 1072, 944, 835, 811, 744, 474 cm⁻¹.

MS (FD) : m/e 564 (M⁺, 100).

C₃₁H₄₁N₃O₄S としたときの HR MS (FAB) :

計算値 : 564.2896 ;

実測値 : 564.2916.

実施例 2 6

[2S-(2R', 2'S', 3'S')] - 1 - [2'-ヒドロキシ-3'-フェニルメチル-4'-アザ-5'-オキソ-5'-(2"-メチル-3"-ヒドロキシフェニル)ペンチル] - 4 - (ピリド-3"-イルメチル)ピペラジン-2-N-*t*-ブチルカルボキサミド

テトラヒドロフラン5mL中の調製5Eの副題化合物65mg(0.148mmol)、調製9Cの副題化合物22.5mg(0.148mmol)、DCC30.5mg(0.148mmol)およびHOBt・H₂O20mg(0.148mmol)を用いて、実質的に実施例1に記

載の方法により標題化合物を製造した。得られる粗生成物をラジアルクロマトグラフィー(1mmプレート; 塩化メチレン中の3%メタノールで溶出)で精製して白色泡状物64mgを得た。

収率: 75%

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.33 (s, 9H), 1.86 (s, 3H), 2.30 (m, 1H), 2.49-2.98 (m, 11H), 3.33 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 6.29 (d, J=9.16 Hz, 1H), 6.46 (d, J=7.23 Hz, 1H), 6.73 (d, J=7.79 Hz, 1H), 6.83 (t, J=7.84 Hz, 1H), 7.17-7.31 (m, 7H), 7.60 (m, 1H), 7.95 (br.s, 1H), 8.50-8.55 (m, 2H).

MS(FD): m/e 574 (M⁺, 100).

HR MS (FAB): C₃₃H₄₄N₂O₄としたときのm/e

計算値: 574.3393;

実測値: 574.3373.

実施例 27

[3S-(3R', 4aR', 8aR', 2'S', 3'R')] - 2 - [2'-ヒドロキシ-3'-フェニルメチル-4'-アザ-5'-オキソ-5'-(2"-エチル-3"-ヒドロキシフェニル)ペンチル] デカヒドロイソキノリン-3-

N-tert-ブチルカルボキサミドモノメシレート塩

無水塩化メチレン2 μ L中に実施例3の標題化合物35.1mg(0.064mmol)を含む冷却(0℃)溶液に、塩化メチレン中の0.5Mメタンスルホン酸溶液134mL(0.067mmol)を

滴下した。得られる反応物を減圧下(0.2-0.1Torr)で乾燥して明黄色泡状物38mg(粗)を得た。

収率: 90%

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): δ 0.91 (t, $J=7.39$, 3H), 1.29 (s, 9H),
1.30-3.20 (m, 21H), 4.00-4.40 (m, 2H),
6.47 (d, $J=7.30$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J=7.78$
Hz, 1H), 6.91 (t, $J=7.78$ Hz, 1H),
7.15-7.32 (m, 5H).

実施例28

[3S-(3R', 4aR', 8aR', 2'S', 3'R')] - 2 - [2'-ヒドロキシ-3'-フェニルメチル-4'-アザ-5'-オキソ-5'-(2"-メチル-3"-ヒドロキシフェニル)ペンチル]デカヒドロイソキノリン-3-N-tert-ブチルカルボキサミドモノメシレート塩

無水塩化メチレン5mL中の実施例13の標題化合物125mg(0.23mmol)、および塩化メチレン中の1.0Mメタンスルホン酸溶液240 μ L(0.24mmol)を用いて、実質的に実施例27に記載の方法により標題化合物を製造して、オフホワイト泡状物136mg(粗)を得た。

収率: 95%

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): δ 1.12 (s, 9H), 1.10-2.20 (m, 16H),
2.60-2.75 (m, 4H), 3.10-3.50 (m, 6H),
3.60-3.70 (m, 1H), 3.90-4.30 (m, 3H),
6.53 (d, $J=7.35$ Hz, 1H), 6.55 (t, $J=7.87$
Hz, 1H), 6.89 (t, $J=7.82$ Hz, 1H).

実施例29

[3 S - (3 R', 4 a R', 8 a R', 2' S', 3' S')] - 2 - [2' - ヒドロキシ - 3' - フェニルチオメチル - 4' - アザ - 5' - オキソ - 5' - (2" - メチル - フェニル) ペンチル] デカヒドロイソキノリン - 3 - N - t - ブチルカルボキサミド

テトラヒドロフラン 2. 5 mL 中の調製 8 G の副題化合物 15 mg (0. 034 mmol)、 α -トルイル酸 4. 7 mg (0. 034 mmol)、DCC 7. 13 mg (0. 034 mmol) および HOBt \cdot H₂O 4. 7 mg (0. 034 mmol) を用いて、実質的に実施例 1 に記載の方法により標題化合物を製造した。得られる物質をラジアルクロマトグラフィー (1 mm プレート ; 塩化メチレン中の 10 % アセトンで溶出) で精製して白色泡状物 16 mg を得た。

収率 : 84 %

$[\alpha]_D -80.00$ ($c=0.15$).

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.04 (s, 9H), 1.08-1.80 (m, 11H),
1.93 (m, 3H), 2.22 (m, 4H), 2.44 (m, 1H),
2.49 (s, 3H), 2.58 (m, 1H), 2.94 (m, 1H),
3.47 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 4.03 (m, 1H),
4.50 (m, 1H), 5.45 (br.s, 1H), 7.12-7.32
(m, 7H), 7.45 (m, 2H), 7.51 (d, J=7.51 Hz,
1H).

IR (KBr): 3327, 2928, 2852, 1627, 1574, 1535, 1481, 1364,
1311, 1275, 1225, 1088, 737 cm⁻¹.

C₃₁H₄₄N₂O₃S としたときの HR MS (FAB):

計算値 : 552.3260 ;

実測値 : 552.3272.

実施例 30

[3 S - (3 R', 4 a R', 8 a R', 2' S', 3' S')] - 2 - [2' - ヒドロキシ - 3' - フェニルチオメチル - 4' - アザ - 5' - オキソ - 5' - [3" - メチル - ピリド - 4" - イル)] ペンチル] デカヒドロイソキノリン - 3 - N - t - ブチルカルボキサミド

テトラヒドロフラン 1.5 mL およびジメチルホルムアミド 1 mL 中の調製 8 G の副題化合物 15 mg (0.034 mmol)、調製 19 の標題化合物 6.69 mg (0.048 mmol)、DCC 7.13 mg (0.034 mmol) および HOBt · H₂O 4.7 mg (0.034 mmol) を用いて、実質的に実施例 1 に記載の方法により標題化合物を製造した。得られる物質をラジアルクロマトグラフィー (1 mm プレート; 塩化メチレン中の 3-5% メタノールで勾配溶出) で精製して白色泡状物 10 mg を得た。

収率: 52%

$[\alpha]_D -95.65$ (c=0.115).

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.00 (s, 9H), 1.20-1.77 (m, 12H),
1.99 (m, 1H), 2.17 (m, 2H), 2.44 (m, 5H),
2.92 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 3.84 (m, 1H),
4.13 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 5.39 (s, 1H),
7.20-7.46 (m, 6H),
7.75 (d, J=8.94 Hz, 1H), 8.46 (m, 2H).

IR (KBr): 3307, 2925, 2860, 1653, 1542, 1481, 1439, 1391,
1365, 1281, 1224, 1058, 1041, 738, 691, 669 cm⁻¹.

C₃₁H₄₃N₄O₃S としたときの HR MS (FAB):

計算値: 553.3212;

実測値: 553.3222.

実施例 31

[3S-(3R', 4aR', 8aR', 2'S', 3'S')] - 2 - [2'-ヒドロキシ-3'-フェニルチオメチル-4'-アザ-5'-オキソ-5'-(キノリン-5"-イル)ペンチル]デカヒドロイソキノリン-3-N-t-ブチルカルボキサミド

テトラヒドロフラン 2 mL 中の調製 8 G の副題化合物 15 mg (0.034 mmol)、調製 20 の標題化合物 6.0 mg (0.034 mmol)、DCC 7.13 mg (0.034 mmol) および HOBt · H₂O 4.7 mg (0.034 mmol) を用いて、実質的に実施例 1 に記載の方法により標題化合物を製造した。得られる物質をラジ

アルクロマトグラフィー（1mmプレート；塩化メチレン中の3-5%メタノールで勾配溶出）で精製して白色泡状物15mgを得た。

収率：74%

$[\alpha]_D -99.50$ ($c=0.201$).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 0.74 (s, 9H), 1.15-1.79 (m, 12H),

1.97 (m, 1H), 2.17 (m, 2H), 2.36 (m, 1H),

2.54 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 3.45 (m, 1H),

3.99 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 4.62 (m, 1H),

5.29 (s, 1H), 7.18-7.32 (m, 3H),

7.40-7.50 (m, 3H), 7.70 (m, 1H),

7.89 (m, 2H), 8.17 (m,

1H), 8.91 (m, 2H).

IR (KBr): 3299, 2923, 2862, 1644, 1546, 1481, 1439, 1390, 1327, 1279, 1222, 1207, 1037, 810, 735, 689 cm^{-1} .

$\text{C}_{34}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ としたときのHR MS(FAB):

計算値: 589.3212;

実測値: 589.3237.

実施例 3.2

[3S-(3R', 4aR', 8aR', 2'S', 3'S')] - 2 - [2'-ヒドロキシ-3'-フェニルチオメチル-4'-アザ-5'-オキソ-5'-(1'', 2'', 3'', 4''-テトラヒドロキノリン-5''-イル)ペンチル]デカヒドロイソキノリン-3-N-t-ブチルカルボキサミド

テトラヒドロフラン2mL中の調製8Gの副題化合物18mg (0.04mmol)、調製21の標題化合物7.38mg (0.04mmol)、DCC 8.56mg (0.04mmol) およびHOBt・H₂O 5.61mg (0.04mmol) を用いて、実質的に実施例1に記載の方法により標題化合物を製造した。得られる物質をラジアルクロマトグラフィー（1mmプレート；塩化メチレン中の3-5%メタノールで勾配溶出）で精製して白色泡状物12mgを得た。

収率 : 50 %

$[\alpha]_D -98.59$ ($c=0.142$).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.13 (s, 9H), 1.14-2.04 (m, 15H),
2.19 (m, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.57 (m, 1H),
2.75 (m, 1H), 2.90-3.09 (m, 2H),
3.26 (m, 2H), 3.44 (m, 2H), 3.75 (m, 1H),
4.01-4.14 (m, 2H), 4.42 (m, 1H),
5.56 (s, 1H), 6.49 (d, $J=7.96$ Hz, 1H),
6.80 (d, $J=7.40$ Hz, 1H),
6.93 (t, $J=7.72$ Hz, 1H),
7.08 (d, $J=8.39$ Hz, 1H), 7.18 (m, 1H),
7.27 (m, 2H), 7.42 (d, 2H).

IR (KBr): 3327, 2928, 2852, 1629, 1590, 1519, 1481, 1449,
1364, 1310, 1275, 1229, 1087, 738, 690 cm^{-1} .

C, H, N, O, S としたときの HR MS (FAB):

計算値 : 593.3525 ;

実測値 : 593.3552.

実施例 33

[2S - (2R', 2'S', 3'S')] - 1 - [2'-ヒドロキシ-3'-フェニルチオメチル-4'-アザ-5'-オキソ-(1'', 2'', 3'', 4''-テトラヒドロキノリン-5''-イル)ペンチル] - 4 - (ピリド-3''-イルメチル)ピペラジン-2-N- α -ブチルカルボキサミド

無水テトラヒドロフラン 2 mL 中に調製 6 B の副題化合物 45 mg (0.10 mmol)、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-5-カルボン酸 18 mg (0.10 mmol)、トリエチルアミン 30 mg (0.30 mmol)、および HOBt · H₂O 14 mg (0.10 mmol) を含む冷却 (-10℃) 溶液に、DCC 22 mg (0.11 mmol) を加えた。得られる反応混合物を室温で約 24 時間攪拌し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を酢酸エチルに再溶解し、セライトで濾過した。濾液を飽和炭酸水素ナトリウム (2 回)、ブラインで順次抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥

、濾過し、減圧下に濃縮した。粗精製物をラジアルクロマトグラフィー（1mmプレート；塩化メチレン中の2.5-5%メタノールで勾配溶出）で精製してオフホワイト泡状物33mgを得た。

収率：62%

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.29 (s, 9H), 1.79-1.97 (m, 2H),
2.26-3.00 (m, 11H), 3.20-3.50 (m, 9H),
3.95-4.05 (m, 1H), 4.23-4.35 (m, 1H),
6.43-6.62 (m, 2H), 6.89 (t, $J=7.8$ Hz, 1H),
7.12-7.35 (m, 6H), 7.41 (d, $J=7.7$ Hz, 2H),
7.57-7.70 (m, 2H), 8.50-8.58 (m, 2H).

MS(FD): m/e 631 (M^+ , 100).

実施例 3 4

[2S-(2R', 2'S', 3'S')] - 1 - [2'-ヒドロキシ-3'-フェニルチオメチル-4'-アザ-5'-オキソ-5'-(キノリン-5"-イル)ペンチル] - 4 - (ピリド-3"-イルメチル)ピペラジン-2-N-*t*-ブチルカルボキサミド

標題化合物を実施例 3 3 から単離してオフホワイト泡状物13mgを得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.18 (s, 9H), 2.27-2.90 (m, 9H),
3.17-3.60 (m, 5H), 4.07-4.19 (m, 1H),
4.40-4.55 (m, 1H), 4.75-4.95 (m, 1H),
6.90-7.68 (m, 11H), 8.16 (d, $J=8.1$ Hz,
1H), 8.48-8.60 (m, 2H), 8.80 (d, $J=8.4$ Hz,
1H), 8.89-8.97 (m, 1H).

MS(FD): m/e 527 (M^+ , 100).

実施例 3 5

[2S-(2R', 2'S', 3'S')] - 1 - [2'-ヒドロキシ-3'-フェニルチオメチル-4'-アザ-5'-オキソ-

5' - [3'' - メチル - ピリド - 4'' - イル) ペンチル] - 4 - (ピリド - 3'' - イルメチル) ピペラジン - 2 - N - t - ブチルカルボキサミド

トリエチルアミン62 mLを含むテトラヒドロフラン中の調製19の標題化合物20.3 mg (0.148 mmol)、調製19の副題化合物70.0 mg (0.148 mmol)、DCC31 mg (0.148 mmol) およびHOBt・H₂O20 mg (0.148 mmol) を用いて、実質的に実施例1に記載の方法により標題化合物を製造した。得られる物質をラジアルクロマトグラフィー (2mmプレート; 塩化メチレン中の2.5 - 15%メタノールで勾配溶出) で精製して白色泡状物48 mgを得た。

収率: 55%

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.23 (s, 9H), 2.30-2.90 (m, 12H),
3.16-3.50 (m, 5H), 4.02-4.10 (m, 1H),
4.30-4.42.41 (m, 1H), 4.85 (br.s, 1H),
6.90-7.60 (m, 10H),
8.38-8.57 (m, 3H).

MS(FAB): m/e 591.4 (M⁺, 100).

実施例 36

[3S - (3R', 4aR', 8aR', 2'S', 3'S')] - 2 - [2' - ヒドロキシ - 3' - フェニルメチル - 4' - アザ - 5' - オキソ - 5' - [2'' - メチル - 3'' - N - (メチルスルホニル) アミノフェニル) ペンチル] デカヒドロイソキノリン - 3 - N - t - ブチルカルボキサミド

無水テトラヒドロフラン2 mL中の調製1Bの副題化合物70 mg

(0.17 mmol)、調製22の標題化合物40 mg (0.17 mmol)、DCC35 mg (0.17 mmol) およびHOBt・H₂O23 mg (0.17 mmol) を用いて、実質的に実施例1に記載の方法により標題化合物を製造した。得られる物質をラジアルクロマトグラフィー (2mmプレート; 塩化メチレン中の1 - 5%メタノールで勾配溶出) で精製してオフホワイト固体72 mgを得た。

収率: 69%

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.14 (s, 9H), 1.19-2.38 (m, 19H),
 2.50-2.70 (m, 2H), 2.92-3.06 (m, 4H),
 3.43-3.55 (m, 1H), 4.01-4.10 (m, 1H),
 4.58-4.70 (m, 1H), 5.66 (s, 1H),
 6.37 (br.s, 1H), 6.82-6.93 (m, 2H),
 7.10-7.39 (m, 6H),
 7.48 (d, $J=8.16$ Hz, 1H).

IR (KBr): 3691, 3600-3300 (br.), 2929, 2866, 1672, 1603,
 1513, 1455, 1393, 1368, 1327, 1277, 1154, 1047,
 972, 909, 877 cm^{-1} .

MS(FD): m/e (M^+ , 100).

実施例 3 7

[3 S - (3 R', 4 a R', 8 a R', 2' S', 3' S')] - 2 - [2' - ヒ
 ドロキシ - 3' - フェニルメチル - 4' - アザ - 5' - オキソ - 5' - [(1"
 , 2" , 3" , 4" - テトラヒドロキノリン - 5" - イル) ベンチル] デカヒド
 ロイソキノリン - 3 - N - t - ブチルカルボキサミド

無水テトラヒドロフラン 2 mL 中の調製 1 B の副題化合物 1 8 .

5 mg (0.046 mmol)、調製 2 0 の標題化合物 8 . 1 4 mg (0.046 mmol)
 、DCC 9.48 mg (0.046 mmol) および HOB T · H₂O 6.21 mg (0.
 046 mmol) を用いて、実質的に実施例 1 に記載の方法により標題化合物を製
 造した。得られる物質をラジアルクロマトグラフィー (1 mm プレート; 塩化メチ
 レン中の 2 - 5 % メタノールで勾配溶出) で精製して泡状物 11 mg を得た。

収率: 43 %

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.20 (s, 9H), 1.25-2.02 (m, 15H),
 2.28 (m, 2H), 2.46-2.70 (m, 4H),
 2.99 (m, 2H), 3.21 (m, 1H), 3.35 (m, 1H),
 3.98 (m, 1H), 4.49 (m, 1H),
 5.75 (br.s, 1H), 6.38 (m, 3H),
 6.83 (t, 1H), 7.21-7.33 (m, 5H).

実施例 3 8

[3 S - (3 R', 4 a R', 8 a R', 2' S', 3' S')] - 2 - [2' - ヒ
 ドロキシ - 3' - フェニルチオメチル - 4' - アザ - 5' - オキソ - 5' - [6
 " - メチル - (1", 2", 3", 4" - テトラヒドロキノリン - 5" - イル)
] ペンチル] デカヒドロイソキノリン - 3 - N - t - ブチルカルボキサミド

テトラヒドロフラン 2 mL およびジメチルホルムアミド 1 mL 中の調製 8 G の副題
 化合物 15 mg (0.035 mmol)、6 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ
 - 5 - キノリンカルボン酸 6.5 mg (0.035 mmol)、DCC 7.15 mg (0.
 035 mmol) および HOBt · H₂O 4.7 mg (0.035 mmol) を用いて、
 実

質的に実施例 1 に記載の方法により標題化合物を製造した。得られる物質をラジ
 アルクロマトグラフィー (1 mm プレート ; 塩化メチレン中の 3 - 5 % メタノール
 で勾配溶出) で精製して白色固体 12.5 mg を得た。

収率 : 60 %

C₃₃H₄₇N₄O₅S としたときの HR MS (FAB) :

計算値 : 603.3369 ;

実測値 : 603.3384.

実施例 3 9

[3 S - (3 R', 4 a R', 8 a R', 2' S', 3' S')] - 2 - [2' - ヒ
 ドロキシ - 3' - フェニルチオメチル - 4' - アザ - 5' - オキソ - 5' - [2
 ", 6" - ジメチル - 3" - ヒドロキシフェニル] ペンチル] デカヒドロイソキ
 ノリン - 3 - N - t - ブチルカルボキサミド

テトラヒドロフラン 3 mL 中の調製 8 G の副題化合物 20 mg (0.046 mmol)、2,6-ジメチル-3-ヒドロキシ安息香酸 11.53 mg (0.0694 mmol)、DCC 9.54 mg (0.046 mmol) および HOB T · H₂O 6.25 mg (0.046 mmol) を用いて、実質的に実施例 1 に記載の方法により標題化合物を製造した。得られた物質をラジアルクロマトグラフィー (1 mm プレート; 塩化メチレン中 4 % メタノールで溶出) で精製して白色固体 14 mg を得た。

収率: 52 %

C, H, N, O, S としたときの HR MS (FAB):

計算値: 582.3375;

実測値: 582.3373.

実施例 40

[2' R - (2' R', 3' S')] - N - t - ブチル - 2 - [2' - ヒドロキシ - 3' - フェニルメチル - 4' - アザ - 5' - オキソ - 5' - (2'' - メチル - 3'' - ヒドロキシフェニル) ペンチル] ベンズアミド

無水テトラヒドロフラン 4 mL 中の調製 24 D の副題化合物 100 mg (0.29 mmol)、調製 23 C の副題化合物 44 mg (0.29 mmol)、DCC 60 mg (0.29 mmol) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (HOB T · H₂O) 39 mg (0.29 mmol) を用いて、実質的に実施例 40 に記載の方法により標題化合物を製造した。粗生成物をラジアルクロマトグラフィー (2 mm プレート; 塩化メチレン中 2 - 5 % メタノールで勾配溶出) で精製し、白色粉状物 58 mg を得た。

収率: 42 %

$[\alpha]_D$ 2.34° (c=3.4, MeOH).

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): δ 1.47 (s, 9H), 1.88 (s, 3H),
 2.70-2.80 (m, 1H), 2.95-3.10 (m, 3H),
 3.25-3.30 (m, 1H), 3.85-3.95 (m, 1H),
 4.35-4.45 (m, 1H), 4.84 (s, 1H),
 6.55-6.58 (m, 1H), 6.74 (d, $J=8.0$ Hz, 1H),
 6.94 (t, $J=7.8$ Hz, 1H),
 7.15-7.45 (m, 11H).

IR (CHCl_3): 3580, 3550-3100 (br), 2929, 2865, 1662, 1596,
 1521, 1472, 1455, 1394, 1368, 1293, 1157,

1047, 879, 839 cm^{-1} .

MS(FD): 475 (M^+ , 100).

HR MS (FAB): $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4$ としたときの m/e :

計算値: 475.2597;

実測値: 475.2610.

実施例 4 1

[2' R - (2' R', 3' S')] - N - t - ブチル - 2 - [2' - ヒドロキシ
 - 3' - フェニルメチル - 4' - アザ - 5' - オキソ - 5' - (2'' - メチル -
 5'' - ヒドロキシメチルフェニル) ペンチル] ベンズアミド

ジメチルホルムアミド 0.2 mLを含むテトラヒドロフラン 2 mL中の調製 2 4 D
 の副題化合物 95 mg (0.28 mmol)、調製 2 7 B の副題化合物 65 mg (0.2
 8 mmol)、DCC 58 mg (0.28 mmol) および HOBt · H₂O 38 mg (0.
 28 mmol) を用いて、実質的に実施例 4 0 に記載の方法により標題化合物を製造
 した。粗生成物をラジアルクロマトグラフィー (2 mm プレート; 塩化メチレン中
 4 % メタノールで溶出) で精製し、所望の表題化合物 64.6 mg を得た。

収率: 47 %

$[\alpha]_D -0.003$ ($c=1.02$, MeOH).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.44 (s, 9H), 1.98 (s, 3H),
 2.70-2.85 (m, 1H), 3.00-3.12 (m, 2H),
 3.25-3.35 (m, 1H), 3.85-3.97 (m, 1H),
 4.00-4.10 (m, 2H), 4.35-4.46 (m, 1H),
 4.50 (s, 2H), 6.98-7.43 (m, 11H),
 8.06-8.18 (m, 1H)

MS(FD): m/e ($M^+ +1$, 490).

C, H, N, O, としたときの元素分析:

計算値: C, 73.74; H, 7.43; N, 5.52;

実測値: C, 74.00; H, 7.49; N, 5.68.

実施例 4 2

[2' R - (2' R', 3' S')] - N - t - ブチル - 2 - [2' - ヒドロキシ
 - 3' - ナフト - 2 - イルチオメチル - 4' - アザ - 5' - オキソ - 5' - (2
 " - メチル - 3" - アミノフェニル) ペンチル] ベンズアミド

ジメチルホルムアミド 2.0 mL 中に調製 25 E の副題化合物 50 mg (0.12 mmol) を含む冷却 (0℃) 溶液に、2 - メチル - 3 - アミノ安息香酸 22 mg (0.14 mmol)、HOBt 16 mg (0.12 mmol)、EDC 22 mg (0.12 mmol) およびトリエチルアミン 0.081 mL (0.58 mmol) を加えた。得られる反応混合物を 0℃ で約 1 時間、次いで室温で 16 時間攪拌した。混合物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。得られる層を分離し、有機層を乾燥、濾過し、減圧下で濃縮して粗残渣を得た。この残渣をフラッシュクロマトグラフィー (塩化メチレン中 3% メタノールで溶出) で精製し、白色固体 52 mg を得た (融点 105 - 106℃)。

収率: 80%

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.89 (s, 1H), 7.75 (m, 3H), 7.40 (m, 7H),
 6.86 (t, $J=9.0$ Hz, 1H), 6.12 (s, 1H),
 5.93 (s, 1H), 4.51 (m, 1H), 4.02 (m, 1H),
 3.68 (br.s, 2H), 3.51 (m, 3H), 3.12 (s, 2H),
 3.04 (dd, $J=13.4, 10.1$ Hz, 1H),
 2.92 (dd, $J=13.4, 3.3$ Hz, 1H), 2.23 (s, 3H),
 1.50 (s, 9H).

IR (KBr): 3304, 3068, 1633, 1516, 1321, 1221, 1076, 746 cm^{-1} .

C, H, N, O, S としたときの元素分析:

計算値: C, 71.32; H, 6.71; N, 7.56;

実測値: C, 71.54; H, 6.83; N, 7.32.

実施例 4 3

[2'-R-(2'-R', 3'-S')] - N - t - ブチル - 2 - [2'-ヒドロキシ
 - 3'-ナフト-2-イルチオメチル-4'-アザ-5'-オキソ-5'-(2
 " - メチル - 3" - N (メチル) アミノフェニル) ペンチル] ベンズアミド

ジメチルホルムアミド 2.0 mL 中の調製 25 E の副題化合物 100 mg (0.23 mmol)、調製 28 の表題化合物 42 mg (0.26 mmol)、HOBt 32 mg (0.23 mmol)、EDC 45 mg (0.23 mmol) およびトリエチルアミン 0.16 mL (1.20 mmol) を用いて、実質的に実施例 4 2 に記載の方法により標題化合物を製造した。粗残渣をフラッシュクロマトグラフィー (塩化メチレン中 2% メタノールで溶出) で精製して白色固体 102 mg を得た (融点 111 - 113 $^{\circ}\text{C}$)
 。

収率: 76%

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.89 (s, 1H), 7.75 (m, 2H),
 7.52-7.21 (m, 9H), 7.00 (t, $J=7.9$ Hz, 1H),
 6.62 (t, $J=7.4$ Hz, 1H),
 6.41 (d, $J=9.1$ Hz, 1H),
 6.09 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 5.91 (s, 1H),
 4.48 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.69 (s, 1H),
 3.50 (m, 2H), 3.01 (m, 2H), 2.85 (s, 3H),
 2.15 (s, 3H), 1.45 (s, 9H).

C, H, N, O, S としたときの元素分析:

計算値: C, 71.67; H, 6.89; N, 7.37;

実測値: C, 71.92; H, 6.74; N, 7.42.

実施例 4 4

[2' R - (2' R', 3' S')] - N - t - ブチル - 2 - [2' - ヒドロキシ
 - 3' - ナフト - 2 - イルチオメチル - 4' - アザ - 5' - オキソ - 5' - (2
 " - クロロ - 3" - アミノフェニル) ペンチル] ベンズアミド

ジメチルホルムアミド 2.0 mL 中の調製 25 E の副題化合物 100 mg (0.23 mmol)、2 - クロロ - 3 - アミノ安息香酸 48 mg (0.28 mmol)、HOBt 32 mg (0.23 mmol)、EDC 45 mg (0.23 mmol) およびトリエチルアミン 0.16 mL (1.20 mmol) を用いて、実質的に実施例 4 2 に記載の方法により標題化合物を製造した。粗残渣をフラッシュクロマトグラフィー (塩化メチレン中 2% メタノールで溶出) で精製して白色固体 9

7 mg を得た (融点 107 - 108 °C)。

収率: 72%

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.89 (s, 1H), 7.78 (m, 2H),
 7.61-7.23 (m, 9H), 6.95 (t, $J=7.8$ Hz, 1H),
 6.78 (m, 1H), 6.52 (d, $J=7.9$ Hz, 1H),
 6.05 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 5.92 (s, 1H),
 4.51 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.16 (m, 1H),
 3.51 (m, 2H), 3.01 (m, 3H), 1.49 (s, 9H).

C, H, Cl N, O, S としたときの元素分析:

計算値: C, 66.71; H, 5.95; N, 7.29;

実測値: C, 66.85; H, 6.06; N, 7.42.

実施例 45

[2'-R-(2'-R', 3'-S')] - N-tert-ブチル-2-[2'-ヒドロキシ-3'-ナフト-2-イルチオメチル-4'-アザ-5'-オキソ-5'-(2"-プロモ-3"-アミノフェニル)ペンチル]ベンズアミド

ジメチルホルムアミド 2.0 mL 中の調製 25 E の副題化合物 100 mg (0.23 mmol)、2-プロモ-3-アミノ安息香酸 61 mg (0.28 mmol)、HOB T 32 mg (0.23 mmol)、EDC 45 mg (0.23 mmol) およびトリエチルアミン 0.16 mL (1.20 mmol) を用いて、実質的に実施例 42 に記載の方法により標題化合物を製造した。粗残渣をフラッシュクロマトグラフィー (塩化メチレン中の 2% メタノールで溶出) で精製して白色固体 102 mg を得た (融点 110-112°C)。

収率: 71%

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.88 (s, 1H), 7.78 (m, 2H),
 7.60-7.25 (m, 9H), 6.95 (t, $J=7.8$ Hz, 1H),
 6.78 (m, 1H), 6.52 (d, $J=7.9$ Hz, 1H),
 6.1 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 5.90 (s, 1H),
 4.52 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.15 (m, 1H),
 3.50 (m, 2H), 3.00 (m, 3H), 1.49 (s, 9H).

C, H, Br N, O, S としたときの元素分析:

計算値 : C, 61.93 ; H, 5.52 ; N, 6.77 ;

実測値 : C, 61.82 ; H, 5.83 ; N, 6.63.

実施例 4 6

[2' R - (2' R', 3' S')] - N - t - ブチル - 2 - [2' - ヒドロキシ - 3' - ナフト - 2 - イルチオメチル - 4' - アザ - 5' - オキソ - 5' - (2" - メチル - 3" - ヒドロキシフェニル) ペンチル] ベンズアミド

ジメチルホルムアミド 2.0 mL 中の調製 2 5 E の副題化合物 75 mg (0.18 mmol)、調製 2 3 C の副題化合物 32 mg (0.21 mmol)、H O B T 24 mg (0.18 mmol)、E D C 34 mg (0.18 mmol) およびトリエチルアミン 0.12 mL (0.88 mmol) を用いて、実質的に実施例 4 2 に記載の方法により標題化合物を製造した。粗残渣をフラッシュクロマトグラフィー (塩化メチレン中の 1 % メタノールで溶出) で精製して白色固体 52 mg を得た (融点 119 - 120 °C)。

収率 : 53 %

IR (KBr): 3297, 1636, 1518, 1284, 1221, 1073, 746 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.90 (s, 1H), 7.76 (m, 3H), 7.48 (m, 6H), 6.79 (m, 4H), 6.52 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.49 (m, 3H), 3.03 (dd, $J=13.4, 10.2$ Hz, 1H), 2.97 (dd, $J=13.4, 3.4$ Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.49 (s, 9H).

C, H, N, O, S としたときの元素分析 :

計算値 : C, 71.19 ; H, 6.52 ; N, 5.03 ;

実測値 : C, 70.95 ; H, 6.59 ; N, 4.87.

実施例 4 7

[2' R - (2' R', 3' S')] - N - t - ブチル - 2 - [2' - ヒドロキシ - 3' - ナフト - 2 - イルチオメチル - 4' - アザ - 5' - オキソ - 5' - (2

”-メチル-3”-アミノフェニル)ペンチル]ベンズアミド

ジメチルホルムアミド2.0mL中の調製25Eの副題化合物100mg(0.23mmol)、調製29の表題化合物44mg(0.28mmol)、HOBt32mg(0.23mmol)、EDC45mg(0.23mmol)およびトリエチルアミン0.16mL(1.20mmol)を用いて、実質的に実施例42に記載の方法により標題化合物を製造した。粗残渣をフラッシュクロマトグラフィー(塩化メチレン中2%メタノールで溶出)で精製して白色固体101mgを得た

(融点106-107℃)。

収率:79%

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7.89 (s, 1H), 7.76 (m, 3H),
7.40-7.25 (m, 7H), 6.85 (t, $J=9.0$ Hz, 1H),
6.62 (d, $J=7.7$ Hz, 1H),
6.43 (d, $J=9.0$ Hz, 1H),

6.08 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 5.89 (s, 1H),
4.51 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.70 (br.s, 2H),
3.50 (m, 3H), 3.04 (dd, $J=13.3, 10.1$ Hz, 1H),
2.92 (dd, $J=13.3, 3.2$ Hz, 1H), 2.21 (s, 3H),
1.50 (s, 9H).

C, H, N, O, Sとしたときの元素分析:

計算値: C, 71.32; H, 6.71; N, 7.56;

実測値: C, 71.64; H, 6.93; N, 7.45.

実施例48

[2'-R-(2'R', 3'S')] - N-t-ブチル-2-[2'-ヒドロキシ-3'-ナフト-2-イルチオメチル-4'-アザ-5'-オキソ-5'-(2"-メチル-3"-ヒドロキシフェニル)ペンチル]-1-ナフチルアミド

ジメチルホルムアミド2.0mL中の調製26Dの副題化合物100mg(0.21mmol)、調製23Cの副題化合物35mg(0.23mmol)、HOBt29mg(

0.21 mmol)、EDC 40 mg (0.21 mmol) およびトリエチルアミン 0.15 mL (1.10 mmol) を用いて、実質的に実施例 42 に記載の方法により標題化

合物を製造した。粗残渣をフラッシュクロマトグラフィー（塩化メチレン中 1.5 % メタノールで溶出）で精製して白色固体 106 mg を得た（融点 115 - 117 °C）。

収率：82 %

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7.90 (s, 1H), 7.76 (m, 2H),
7.53-7.24 (m, 11H), 6.85 (t, $J=7.6$ Hz, 1H),
6.73 (m, 1H), 6.63 (d, $J=5.7$ Hz, 1H),
6.51 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 6.10 (s, 1H),
5.90 (s, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.09 (m, 1H),
3.48 (m, 2H), 3.10 (dd, $J=12.9, 9.7$ Hz, 1H),
2.88 (dd, $J=12.9, 3.2$ Hz, 1H), 2.13 (s, 3H),
1.46 (s, 9H).

C, H, N, O, S としたときの元素分析：

計算値：C, 73.24；H, 6.31；N, 4.62；

実測値：C, 73.46；H, 6.70；N, 4.35.

実施例 49

[2'-R-(2'-R', 3'-S')] - N-t-ブチル-2-[2'-ヒドロキシ-3'-ナフト-2-イルチオメチル-4'-アザ-5'-オキソ-5'-(2"-クロロ-3"-アミノフェニル)ペンチル]-1-ナフチルアミド

ジメチルホルムアミド 2.0 mL 中の調製 26 D の副題化合物 100 mg (0.21 mmol)、2-クロロ-3-アミノ安息香酸 39 mg (0.23 mmol)、HOBt 29 mg (0.21 mmol)、EDC 40 mg (0.21 mmol) およびトリエチルアミン 0.15 mL (1.

10 mmol) を用いて、実質的に実施例 42 に記載の方法により標題化合物を製造した。粗残渣をフラッシュクロマトグラフィー（塩化メチレン中 1.5 % メタノ

ールで溶出)で精製して白色固体97mgを得た(融点110-112℃)。

収率: 74%

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.90 (s, 1H), 7.81 (m, 4H),
7.75-7.21 (m, 9H), 6.95 (t, $J=7.8$ Hz, 1H),
6.75 (m, 1H), 6.51 (d, $J=8.2$ Hz, 1H),
6.12 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 5.95 (s, 1H),

4.50 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.15 (m, 1H),
3.51 (m, 2H), 3.00 (m, 3H), 1.49 (s, 9H).

C, H, C l N, O, S としたときの元素分析:

計算値: C, 69.05; H, 5.79; N, 6.71;

実測値: C, 69.21; H, 5.85; N, 6.54.

実施例 50

[2' R - (2' R', 3' S')] - N - t - ブチル - 2 - [2' - ヒドロキシ
- 3' - ナフト - 2 - イルチオメチル - 4' - アザ - 5' - オキソ - 5' - (3
" - アミノフェニル) ペンチル] ベンズアミド

ジメチルホルムアミド 2.0 mL 中の調製 25 E の副題化合物 100 mg (0.23 mmol)、3 - アミノ安息香酸 38 mg (0.28 mmol)、H O B T 32 mg (0.23 mmol)、E D C 45 mg (0.

23 mmol) およびトリエチルアミン 0.16 mL (1.20 mmol) を用いて、実質的に実施例 42 に記載の方法により標題化合物を製造した。粗残渣をフラッシュクロマトグラフィー(塩化メチレン中の2%メタノールで溶出)で精製して白色固体90mgを得た(融点101-102℃)。

収率: 72%

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.87 (s, 1H), 7.78 (m, 2H),
 7.61-7.22 (m, 10H), 6.96 (t, $J=7.7$ Hz, 1H),
 6.76 (m, 1H), 6.52 (d, $J=7.8$ Hz, 1H),
 6.04 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 5.91 (s, 1H),
 4.5 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.15 (m, 1H),
 3.50 (m, 2H), 3.01 (m, 3H), 1.49 (s, 9H).

C, H, N, O, S としたときの元素分析:

計算値: C, 70.95; H, 6.51; N, 7.76;

実測値: C, 71.21; H, 6.72; N, 7.72.

実施例 5 1

[2'-R-(2'-R', 3'-S')]-N-*t*-ブチル-2-[2'-ヒドロキシ-3'-ナフト-2-イルチオメチル-4'-アザ-5'-オキソ-5'-(3'-ヒドロキシフェニル)ペンチル]ベンズアミド

ジメチルホルムアミド 2.0 mL 中の調製 25 E の副題化合物 50 mg (0.12 mmol)、3-ヒドロキシ安息香酸 20 mg (0.14 mmol)、HOBt 16 mg (0.12 mmol)、EDC 22 mg (0.12 mmol) およびトリエチルアミン 0.081 mL (0.58 mmol)

1) を用いて、実質的に実施例 4 2 に記載の方法により標題化合物を製造した。
 粗残渣をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中 50% 酢酸エチルで溶出) で精製して白色固体 36 mg を得た (融点 125-128℃)。

収率: 57%

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.87 (s, 1H), 7.73 (m, 3H),
 7.20-7.50 (m, 7H), 6.95-7.15 (m, 4H),
 6.80 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 6.50 (s, 1H),
 6.30 (m, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.53 (m, 1H),
 4.10 (m, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.03 (dd, $J=13.4$,
 10.5 Hz, 1H), 2.90 (dd, $J=13.4$, 3.5 Hz, 1H),
 1.46 (s, 9H).

C, , H, , N, O, SとしたときのHR MS :

計算値 : m/e 675.1294 ;

実測値 : m/e 675.1311.

実施例 5 2

[2' R - (2' R', 3' S')] - N - t - ブチル - 2 - [2' - ヒドロキシ - 3' - ナフト - 2 - イルチオメチル - 4' - アザ - 5' - オキソ - 5' - (2' - メチルフェニル) ペンチル] ベンズアミド

ジメチルホルムアミド 2. 0 mL 中の調製 2 5 E の副題化合物 5 0 mg (0. 1 2 mmol) 、 2 - メチル安息香酸 1 9 mg (0. 1 4 mmol) 、 H O B T 1 6 mg (0. 1 2 mmol) 、 E D C 2 2 mg (0. 1 2 mmol) およびトリエチルアミン 0. 0 8 1 mL (0. 5 8 mmol) を用いて、実質的に実施例 4 2 に記載の方法により標題化合物を

製造した。粗残渣をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中 4 0 % 酢酸エチルで溶出) で精製して白色固体 3 3 mg を得た (融点 8 5 - 8 7 °C) 。

収率 : 5 2 %

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7.89 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 7.76 (m, 3H), 7.15-7.52 (m, 11H), 7.02 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.48 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 6.08 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.53 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.48 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 3.00 (dd, $J=13.4, 10.2$ Hz, 1H), 2.92 (dd, $J=13.4, 3.6$ Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.45 (s, 9H).

C, , H, , N, O, SとしたときのHR MS :

計算値 : m/e 673.1501 ;

実測値 : m/e 673.1504.

実施例 5 3

[2' R - (2' R', 3' S')] - N - t - ブチル - 2 - [2' - ヒドロキシ - 3' - ナフト - 2 - イルチオメチル - 4' - アザ - 5' - オキソ - 5' - (2

”-メチル-3”, 5”-ジアミノフェニル)ペンチル]ベンズアミド

ジメチルホルムアミド2.0mL中の調製25Eの副題化合物50mg(0.12mmol)、2-メチル-3, 5-ジアミノ安息香酸23mg(0.14mmol)、HOB T 16mg(0.12mmol)、EDC 22mg(0.12mmol)およびトリエチルアミン0.081mL(0.58mmol)を用いて、実質的に実施例42に記載の方法により標題化合物を製造した。粗オイルをフラッシュクロマトグ

ラフィー(塩化メチレン中5%メタノールで溶出)で精製してオフホワイト粉状物28mgを得た(融点125-128℃)。

収率: 42%

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7.90 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 7.77 (m, 3H),
7.20-7.53 (m, 10H), 6.35 (d, $J=9.3$ Hz, 1H),
6.15 (br.m, 1H), 6.01 (d, $J=2.1$ Hz, 1H),
5.92 (s, 1H), 5.83 (d, $J=2.1$ Hz, 1H),
4.50 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.50 (m, 4H),
3.03 (dd, $J=13.4, 10.2$ Hz, 1H),
2.91 (dd, $J=13.4, 3.5$ Hz, 1H), 2.10 (s, 3H),
1.47 (s, 9H).

$\text{C}_{33}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ としたときのHR MS:

計算値: m/e 703.1719;

実測値: m/e 703.1733.

実施例54

[2'R-(2'R', 3'S')] - N-t-ブチル-2-[2'-ヒドロキシ-3'-ナフト-2-イルチオメチル-4'-アザ-5'-オキソ-5'-(2", 2"-ジクロロフェニル)ペンチル]ベンズアミド

ジメチルホルムアミド1.0mL中の調製25Eの副題化合物75mg(0.18mmol)、2, 3-ジクロロ安息香酸40mg(0.21mmol)、HOB T 24mg(0.18mmol)、EDC 34mg(0.18mmol)およびトリエチルアミン0.12mL(0.88mmol)を用いて、実質的に実施例42に記載の方法により標題化

合物を製造した。粗オイルをフラッシュクロマトグラフィー（ヘ

キサン中25-50%酢酸エチルで勾配溶出）で精製して白色固体75mgを得た
（融点116-119℃）。

収率：74%

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7.90 (s, 1H), 7.75 (m, 3H),
7.20-7.52 (m, 9H),
7.13 (dd, $J=7.9, 1.2$ Hz, 1H),
7.00 (t, $J=7.8$ Hz, 1H),
6.64 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 5.88 (br.s, 1H),
4.52 (m, 1H), 4.03 (m, 1H),
3.50 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.00 (m, 2H),
1.44 (s, 9H).

C, H, Cl, N, O, S としたときの元素分析：

計算値：C, 64.53；H, 5.42；N, 4.70；

実測値：C, 64.54；H, 5.50；N, 4.73.

実施例 5 5

[2'-R-(2'-R', 3'-S')] - N-tert-ブチル-2-[2'-ヒドロキシ-3'-ナフト-2-イルチオメチル-4'-アザ-5'-オキソ-5'-(2"-クロロ-5"-アミノフェニル)ペンチル]ベンズアミド

ジメチルホルムアミド1.0mL中の調製25Eの副題化合物75mg(0.18mmol)、調製29の表題化合物36mg(0.21mmol)、HOBt24mg(0.18mmol)、EDC34mg(0.18mmol)およびトリエチルアミン0.12mL(0.88mmol)を用いて、実質的に実施例42に記載の方法により標題化合物を製造した。粗オイルをフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン

中50%酢酸エチルで溶出）で精製して白色固体90mgを得た（融点109-110℃）。

収率：90%

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7.89 (s, 1H), 7.75 (m, 3H),
 7.21-7.52 (m, 10H), 7.04 (d, $J=8.3$ Hz, 1H),
 6.73 (m, 1H), 6.55 (m, 2H), 5.92 (br.s, 1H),
 4.50 (m, 1H), 3.99 (m, 1H),
 3.52 (d, $J=5.6$ Hz, 2H), 3.02 (m, 2H),
 1.45 (s, 9H).

C, H, Cl, N, O, S としたときの元素分析:

計算値: C, 66.71; H, 5.95; N, 7.29;

実測値: C, 66.94; H, 6.34; N, 6.92.

実施例 5 6

[2'-R-(2'-R', 3'-S')] - N-tert-ブチル-2-[2'-ヒドロキシ-3'-ナフト-2-イルチオメチル-4'-アザ-5'-オキソ-5'-(2"-クロロ-3"-ヒドロキシフェニル)ペンチル]ベンズアミド

ジメチルホルムアミド 1.0 mL 中の調製 25 E の副題化合物 75 mg (0.18 mmol)、調製 14 の表題化合物 36 mg (0.21 mmol)、HOBt 24 mg (0.18 mmol)、EDC 34 mg (0.18 mmol) およびトリエチルアミン 0.12 mL (0.88 mmol) を用いて、実質的に実施例 42 に記載の方法により標題化合物を製造した。粗オイルをフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン中 25-50% 酢酸エチルで勾配溶出）で精製して白色固体 71 mg を得た（融点 104-105℃）。

収率: 71%

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7.90 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 7.7 (m, 3H),
 7.19-7.52 (m, 8H), 7.00 (m, 2H),
 6.87 (m, 1H), 6.64 (d, $J=9.1$ Hz, 1H),
 5.89 (s, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.04 (m, 1H),
 3.50 (d, $J=6.1$ Hz, 1H),
 3.05 (dd, $J=13.4, 10.2$ Hz, 2H),
 2.94 (dd, $J=13.4, 3.6$ Hz, 1H), 1.45 (s, 9H).

C, H, Cl, N, O, S としたときの元素分析 :

計算値 : C, 66.59 ; H, 5.76 ; N, 4.85 ;

実測値 : C, 66.64 ; H, 5.90 ; N, 4.93.

実施例 5 7

[2' R - (2' R', 3' S')] - N - t - ブチル - 2 - [2' - ヒドロキシ - 3' - ナフト - 2 - イルチオメチル - 4' - アザ - 5' - オキソ - 5' - (イソキノリン - 5'' - イル) ペンチル] ベンズアミド

テトラヒドロフラン 15 mL 中に調製 25 E の副題化合物 0.40 g (0.95 mmol) および N - メチルモルホリン 134 μ L (1.22 mmol) を含む溶液に、調製 30 C の副題化合物 0.45 g (1.33 mmol) を加えた。得られた反応混合物を約 8 時間反応させ、酢酸エチルで希釈した。得られた層を分離し、有機層を水、ブラインで順次洗浄し、濃縮して粗生成物を得た。この粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカ ; 塩化メチレン中 4 % メタノールで溶出) で精製して白色固体 0.53 g を得た (融点 109 - 112 $^{\circ}$ C) 。

収率 : 97 %

^1H NMR (CDCl_3) : δ 9.19 (s, 1H), 8.50 (d, J=4.6 Hz, 1H),
8.23 (d, J=5.9 Hz, 1H), 7.92 (m, 2H),
7.76 (m, 3H), 7.56 (m, 3H), 7.43 (m, 3H),
7.32 (m, 2H), 7.24 (m, 1H),
6.88 (d, J=9.0 Hz, 1H), 6.05 (br.s, 1H),
5.93 (s, 1H), 4.64 (m, 1H), 4.12 (m, 1H),
3.51 (d, J=6.3 Hz, 2H), 3.01 (m, 2H),
1.40 (s, 9H) :

IR (neat film) :

3428, 3019, 2978, 1647, 1514, 1215, 758 cm^{-1} .

C, H, N, O, S としたときの HR MS (MH^+) :

計算値 : 578.2477 ;

実測値 : 578.2468.

C, , H, , N, O, S · 0 . 1 7 C H, C l, としたときの元素分析 :

計算値 : C, 71.33 ; H, 6.02 ; N, 7.10 ; S, 5.41 ;

実測値 : C, 71.35 ; H, 6.00 ; N, 7.09 ; S, 5.44.

実施例 5 8

[2' R - (2' R', 3' S')] - N - t - ブチル - 2 - [2' - ヒドロキシ - 3' - ナフト - 2 - イルチオメチル - 4' - アザ - 5' - オキソ - 5' - (1", 2", 3", 4" - テトラヒドロイソキノリン - 5" - イル) ペンチル] ベンズアミド

酢酸 6 mL 中に実施例 5 7 の表題化合物 0 . 1 5 g (0 . 2 6 mmol) を含む溶液に、シアノボロヒドリドナトリウム 0 . 0 8 g (1 . 2 7 mmol) を加えた。得られた反応混合物を約 1 時間反応させ、

次いで炭酸水素ナトリウムの飽和溶液を加えてクエンチした。その後所望の化合物を酢酸エチルで抽出し、有機抽出物を水、ブラインで順次洗浄し、減圧下に濃縮して泡状物を得た。この泡状物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカ ; 塩化メチレン中 4 % メタノールで溶出) で精製して白色アモルファス状固体 0 . 1 0 g を得た (融点 1 9 7 - 1 9 9 °C) 。

収率 : 6 6 %

^1H NMR (CDCl₃): δ 7.85 (s, 1H), 7.75 (m, 3H),
7.50-7.20 (m, 7H), 7.06 (m, 1H),
6.95 (m, 2H), 6.59 (d, J=9.1 Hz, 1H),
6.02 (s, 1H), 4.48 (br.s, 1H),
4.00 (br.s, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.45 (m, 2H),
3.01 (s, 1H), 2.98 (d, J=6.0 Hz, 3H),
2.89 (m, 3H), 1.44 (s, 9H), OH not observed.

IR (neat film):

3418, 3281, 3019, 1632, 1516, 1215, 756;

C, , H, , N, O, S としたときの H R M S :

計算値 : 582.2790 ;

実測値 : 582.2792.

C₁₇H₁₇N₃O₂S · 0.17CH₂Cl₂としたときの元素分析 :

計算値 : C, 70.85 ; H, 6.65 ; N, 7.05 ; S, 5.38 ;

実測値 : C, 70.85 ; H, 6.74 ; N, 7.16 ; S, 5.42.

実施例 59

[2' R - (2' R', 3' S')] - N - t - プチル - 2 - [2' - ヒドロキシ - 3' - ナフト - 2 - イルチオメチル - 4' - アザ - 5' - オキソ - 5' - [2 - N (メチル) - 1'', 2'', 3'', 4'' - テトラヒドロイソキノリン - 5'' - イル) ベンチル] ベンズアミド

テトラヒドロフラン 3 mL 中に実施例 57 の表題化合物 0.11 g (0.19 mmol) を含む熱 (60 °C) 溶液に、炭酸水素ナトリウム 53 mg (1.40 mmol) およびギ酸 75 μL を加えた。約 1 時間後に、飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加えることによって反応混合物をクエンチした。所望の化合物をその後酢酸エチルで抽出し、有機抽出物を水、ブラインで順次洗浄し、濃縮して泡状物を得た。この泡状物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカ ; 塩化メチレン中 5 % メタノールで溶出) で精製して白色アモルファス状固体 0.05 g を得た (融点 110 - 113 °C) 。

収率 : 44 %

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.86 (s, 1H), 7.75 (m, 3H),
7.50-7.20 (m, 7H), 7.00 (m, 3H),
6.46 (d, J=9.0 Hz, 1H),
6.13 (d, J=5.0 Hz, 1H), 5.96 (s, 1H),
4.45 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.54 (s, 2H),
3.46 (m, 2H), 3.20-2.90 (m, 4H),
2.60 (t, J=5.9 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H),
1.44 (s, 9H).

IR (neat film):

3432, 3019, 2976, 1645, 1516, 1215, 756 cm⁻¹.

C₁₆H₁₇N₃O₃S としたときの HR MS (MH⁺) :

計算値 : 596.2947 ;

実測値 : 596.2939 .

C₁₆H₁₇N₃O₃S · 0.32CH₂Cl₂ としたときの元素分析 :

計算値 : C, 70.02 ; H, 6.74 ; N, 6.75 ; S, 5.15 ;

実測値 : C, 70.03 ; H, 6.74 ; N, 6.81 ; S, 5.24 .

実施例 6 0

[2' R - (2' R', 3' S')] - N - t - ブチル - 2 - [2' - ヒドロキシ - 3' - フェニルメチル - 4' - アザ - 5' - オキソ - 5' - (1'', 2'', 3'', 4'' - テトラヒドロイソキノリン - 5'' - イル) ペンチル] ベンズアミド

実質的に実施例 5 8 に記載の方法により標題化合物を製造した。

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.42 (m, 10H), 7.00 (m, 3H),
6.28 (d, J=9.4 Hz, 1H), 5.95 (s, 1H),
4.60 (m, 1H), 3.95 (bs, 3H),
2.80-3.20 (m, 7H), 2.62 (m, 1H),
1.47 (s, 9H) .

C₁₇H₁₇N₃O₃ · MeOH としたときの元素分析 :

計算値 : C, 72.29 ; H, 7.77 ; N, 7.90 ;

実測値 : C, 72.61 ; H, 7.58 ; N, 7.61 .

実施例 6 1

[2' R - (2' R', 3' S')] - N - t - ブチル - 2 - [2' - ヒドロキシ - 3' - ナフト - 2 - イルチオメチル - 4' - アザ - 5' - オキソ - 5' - (ナフト - 1'' - イル) ペンチル] ベンズアミド

ジメチルホルムアミド 2.0 mL 中に調製 25 E の副題化合物 100 mg (0.23 mmol) を含む冷却 (0℃) 溶液に、ナフタレン - 1 - カルボン酸 45 mg (0.26 mmol)、HOBt 32 mg (0.23 mmol)、EDC 45 mg (0.23 mmol) およびトリエチルアミン 0.16 mL (1.20 mmol) を加えた。得られた反応混合物を 0℃ で約 1 時間、次いで室温で 16 時間反応させ、酢酸エチル 10 mL で希

釈した。得られた混合物を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、次いで減圧下で濃縮した。この残渣をフラッシュクロマトグラフィー（塩化メチレン中1%メタノールで溶出）で精製して白色固体82mgを得た（融点92-95℃）。

収率：63%

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 8.35 (br.s, 1H), 7.95-7.68 (m, 7H), 7.62-7.30 (m, 10H), 6.71 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 6.10 (d, 6.2 Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.61 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 3.51 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 3.0 (m, 2H), 1.51 (s, 9H).

C, H, N, O, Sとしたときの元素分析:

計算値: C, 74.97; H, 6.29; N, 4.86;

実測値: C, 75.13; H, 6.45; N, 4.49.

実施例 6.2

[2'-R-(2'R', 3'S')] - N-t-ブチル-2-[2'-ヒドロキシ-3'-ナフト-2-イルチオメチル-4'-アザ-5'-オキソ-5'-(インドール-4"-イル)ペンチル]ベンズアミド

ジメチルホルムアミド2.0mL中の調製25Eの副題化合物100mg(0.23mmol)、調製32の表題化合物42mg(0.26mmol)、HOBt32mg(0.23mmol)、EDC45mg(0.23mmol)およびトリエチルアミン0.16mL(1.20mmol)を用いて、実質的に実施例61に記載の方法により表題化合物を製造した。粗残渣をフラッシュクロマトグラフィー（塩化メチレン中1%メタノールで溶出）で精製して白色固体43mgを得た（融点109-110℃）。

収率：35%

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 8.45 (br.s, 1H), 7.90 (s, 1H),
 7.76 (m, 3H), 7.57-7.23 (m, 10H),
 7.19-6.89 (m, 3H), 6.24 (d, $J=6.2$ Hz, 1H),
 5.97 (s, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.13 (m, 1H),
 3.51 (m, 2H), 3.01 (m, 2H), 1.49 (s, 9H),

C, H, N, O, S としたときの元素分析:

計算値: C, 72.18; H, 6.24; N, 7.43;

実測値: C, 72.31; H, 6.37; N, 7.22.

実施例 6 3

[2' R - (2' R', 3' S')] - N - t - ブチル - 2 - [2' - ヒドロキシ
 - 3' - ナフト - 2 - イルチオメチル - 4' - アザ - 5' - オキソ - 5' - (キノ
 リン - 5'' - イル) ペンチル] ベンズアミド

テトラヒドロフラン 2 mL 中の調製 2 5 E の副題化合物 0.060 g (0.15 mmol)、N - メチルモルホリン 42 μL (0.38 mmol) および調製 3 1 の表題化合物 0.074 g (0.38 mmol)

1) を用いて、実質的に実施例 5 7 に記載の方法により表題化合物を製造して、
 白色固体 0.045 g を得た。

収率: 54%

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 8.85 (m, 1H), 8.75 (m, 1H),
 8.75 (d, $J=8.21$ Hz, 1H), 8.07 (m, 2H),
 7.95 (s, 1H), 7.76 (m, 3H), 7.64 (m, 2H),
 7.54 (m, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.38 (m, 3H),
 7.25 (m, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.45 (m, 1H),
 4.05 (m, 1H), 3.69 (dd, $J=14$, 3.09 Hz, 1H),
 3.23 (m, 1H), 3.05 (m, 2H), 1.32 (s, 9H).

IR (KBr): 3485, 3429, 3279, 3061, 2964, 1638, 1543, 1454,
 1364, 1319, 1219, 1072, 806, 746 cm^{-1} .

C, H, N, O, SとしたときのHR MS (MH⁺) :

計算値 : 578.2477 ;

実測値 : 578.2491.

C, H, N, O, S · 0.6 H₂Oとしたときの元素分析 :

計算値 : C, 71.42 ; H, 6.20 ; N, 7.14 ; S, 5.45 ;

実測値 : C, 71.44 ; H, 6.16 ; N, 7.19 ; S, 5.41.

実施例 6 4

[2' R - (2' R', 3' S')] - N - t - ブチル - 2 - [2' - ヒドロキシ - 3' - ナフト - 2 - イルチオメチル - 4' - アザ - 5' - オキソ - 5' - (1", 2", 3", 4" - テトラヒドロキノリン - 5" - イル) ペンチル] ベンズアミド

シアノボロヒドリドナトリウム 0.023 g (0.36 mmol) 、実施例 6 3 の表題化合物 0.041 g (0.07 mmol) および酢酸 2 mL を用いて、実質的に実施例 5 8 に記載の方法により表題化合物を製造して、白色アモルファス状固体 0.024 g を得た。

収率 : 60 %

¹H NMR (CDCl₃) : δ 7.88 (s, 1H), 7.75 (m, 3H), 7.42 (m, 6H),
6.79 (t, J=7.73 Hz, 1H),
6.54 (d, J=7.28 Hz, 1H),
6.44 (d, J=8.15 Hz, 2H), 6.10 (br. 1H),
5.91 (br.s, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.05 (m, 1H),
3.48 (m, 2H), 3.24 (t, J=5.50 Hz, 2H),
2.89 (m, 4H) 1.85 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).

IR (KBr) : 3450, 2972, 1638, 1618, 1591, 1512, 1454, 1309, 1119, 1134, 1086, 814, 698, 621 cm⁻¹.

C, H, N, O, SとしたときのHR MS (MH⁺) :

計算値 : 582.2790 ;

実測値 : 582.2792.

実施例 6 5

[2' R - (2' R', 3' S')] - N - t - ブチル - 2 - [2' - ヒドロキシ - 3' - ナフト - 2 - イルチオメチル - 4' - アザ - 5' - オキソ - 5' - (インドリン - 4'' - イル) ペンチル] ベンズアミド

ジメチルホルムアミド 2. 0 mL 中の調製 2 5 E の副題化合物 1

0 0 mg (0. 2 3 mmol) 、調製 3 2 の標題化合物 4 2 mg (0. 2 6 mmol) 、H O B T 3 2 mg (0. 2 3 mmol) 、E D C 4 5 mg (0. 2 3 mmol) およびトリエチルアミン 0. 1 6 mL (1. 2 0 mmol) を用いて、実質的に実施例 6 1 に記載の方法により表題化合物を製造した。粗残渣をフラッシュクロマトグラフィー (塩化メチレン中 1. 5 % メタノールで溶出) で精製して白色固体 1 2 mg を得た (融点 8 3 - 8 4 °C) 。

収率 : 9 %

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7.99 (s, 1H), 7.76 (m, 3H),
7.69-7.23 (m, 10H), 7.10 (d, $J=8.8$ Hz, 1H),
6.60 (d, $J=8.9$ Hz, 1H),
5.99 (d, $J=6.2$ Hz, 1H), 5.89 (s, 1H),
4.53 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.44 (m, 6H),
3.01 (m, 2H), 1.49 (s, 9H).

C, H, N, O, S としたときの元素分析 :

計算値 : C, 71.92 ; H, 6.57 ; N, 7.40 ;

実測値 : C, 72.21 ; H, 6.72 ; N, 7.26.

実施例 6 6

[2' R - (2' R', 3' S')] - N - t - ブチル - 2 - [2' - ヒドロキシ - 3' - ナフト - 2 - イルチオメチル - 4' - アザ - 5' - オキソ - 5' - (キノリン - 4'' - イル) ペンチル] ベンズアミド

ジメチルホルムアミド 2. 0 mL 中の調製 2 5 E の副題化合物 1 0 0 mg (0. 2 3 mmol) 、キノリン - 4 - カルボン酸 4 5 mg (0.

2.6 mmol)、HOBt 32 mg (0.23 mmol)、EDC 45 mg (0.23 mmol) およびトリエチルアミン 0.16 mL (1.20 mmol) を用いて、実質的に実施例 61 に記載の方法により表題化合物を製造した。粗残渣をフラッシュクロマトグラフィー (塩化メチレン中 1.5% メタノールで溶出) で精製して白色固体 42 mg を得た (融点 89-92 °C)。

収率: 32%

^1H NMR (CDCl_3): δ 8.59 (s, 1H), 8.33 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.80-7.71 (m, 4H), 7.69-7.25 (m, 8H), 7.15 (s, 1H), 6.88 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 3.51 (d, $J=6.2$ Hz, 2H), 3.02 (m, 2H), 1.39 (s, 9H).

C, H, N, O, S としたときの元素分析:

計算値: C, 72.76; H, 6.11; N, 7.27;

実測値: C, 72.91; H, 6.33; N, 7.36.

実施例 67

[2'-R-(2'-R', 3'-S')] - N-tert-ブチル-2-[2'-ヒドロキシ-3'-ナフト-2-イルチオメチル-4'-アザ-5'-オキソ-5'-(2"-メチル-3"-ニトロフェニル)ペンチル]ベンズアミド

ジメチルホルムアミド 2.0 mL 中の調製 25 E の副題化合物 100 mg (0.23 mmol)、2-メチル-3-ニトロ安息香酸 47

mg (0.26 mmol)、HOBt 32 mg (0.23 mmol)、EDC 45 mg (0.23 mmol) およびトリエチルアミン 0.16 mL (1.20 mmol) を用いて、実質的に実施例 61 に記載の方法により表題化合物を製造した。粗残渣をフラッシュクロマトグラフィー (塩化メチレン中の 1% メタノールで溶出) で精製して白色固体 100 mg を得た (融点 80-81 °C)。

収率: 74%

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.89 (s, 1H), 7.75 (m, 3H),
 7.65-7.25 (m, 9H), 7.10 (d, $J=7.9$ Hz, 1H),
 6.63 (d, $J=8.9$ Hz, 1H),
 5.97 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 5.87 (s, 1H),
 4.53 (m, 1H), 4.11 (m, 1H),
 3.44 (m, $J=6.3$ Hz, 2H),
 3.03 (dd, $J=13.3, 10.2$ Hz, 1H),
 2.28 (dd, $J=13.5, 2.8$ Hz, 1H),
 2.53 (s, 3H), 1.47 (s, 9H).

C, H, N, O, S としたときの元素分析:

計算値: C, 67.67; H, 6.02; N, 7.17;

実測値: C, 67.83; H, 5.93; N, 7.05.

実施例 68

[2'-R-(2'-R', 3'-S')] - N-t-ブチル-2-[2'-ヒドロキシ
 -3'-ナフト-2-イルチオメチル-4'-アザ-5'-オキソ-5'-(3
 "-ニトロ-6"-メチルフェニル)ペンチル]ベンズアミド

ジメチルオールムアミド 2.0 mL 中の調製 25 E の副題化合物 100 mg (0.
 23 mmol)、2-メチル-5-ニトロ安息香酸 47 mg (0.26 mmol)、HOB
 T 32 mg (0.23 mmol)、EDC 45 mg (0.23 mmol) およびトリエチルア
 ミン 0.16 mL (1.20 mmol) を用いて、実質的に実施例 61 に記載の方法に
 より表題化合物を製造した。粗残渣をフラッシュクロマトグラフィー (塩化メチ
 レン中 1% メタノールで溶出) で精製して白色固体 102 mg を得た (融点 85 -
 88 °C)。

収率: 75%

^1H NMR (CDCl_3): δ 8.17 (s, 1H), 8.07 (d, $J=8.4$ Hz, 1H),
 7.78 (m, 2H), 7.59-7.22 (m, 10H),
 6.71 (d, $J=8.9$ Hz, 1H),
 6.03 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 5.9 (s, 1H),
 4.52 (m, 1H), 4.13 (m, 1H),
 3.45 (d, $J=6.2$ Hz, 2H),
 3.03 (dd, $J=13.3, 9.61$ Hz, 1H),
 2.9 (dd, $J=13.3, 3.72$ Hz, 1H),
 2.55 (s, 3H), 1.43 (s, 9H).

C, H, N, O, S としたときの元素分析:

計算値: C, 67.67; H, 6.02; N, 7.17;

実測値: C, 67.92; H, 6.22; N, 7.02.

実施例 6 9

[2' R - (2' R', 3' S')] - N - t - ブチル - 2 - [

2' - ヒドロキシ - 3' - ナフト - 2 - イルチオメチル - 4' - アザ - 5' - オ
 キソ - 5' - (1'' - N (メチル) インドール - 4'' - イル) ペンチル] ベンズ
 アミド

ジメチルホルムアミド 2.0 mL 中の調製 25 E の副題化合物 100 mg (0.23 mmol)、1-N-メチル-4-カルボン酸インドリン 46 mg (0.26 mmol)、HOBt 32 mg (0.23 mmol)、EDC 45 mg (0.23 mmol) およびトリエチルアミン 0.16 mL (1.20 mmol) を用いて、実質的に実施例 6 1 に記載の方法により表題化合物を製造した。粗残渣をフラッシュクロマトグラフィー (塩化メチレン中 1% メタノールで溶出) で精製して白色固体 42 mg を得た (融点 86 - 89 °C)。

収率: 31%

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7.88 (s, 1H), 7.79-7.65 (m, 3H),
 7.53-6.95 (m, 13H), 6.22 (d, $J=6.3$ Hz, 1H),
 5.99 (s, 1H), 4.67 (m, 1H), 4.13 (m, 1H),
 3.75 (s, 3H), 3.51 (m, 2H), 3.03 (m, 2H),
 1.49 (s, 9H).

C, H, N, O, S としたときの元素分析:

計算値: C, 72.51; H, 6.43; N, 7.25;

実測値: C, 72.83; H, 6.51; N, 7.15.

実施例 70

[2' R - (2' R', 3' S')] - N - t - ブチル - 2 - [2' - ヒドロキシ
 - 3' - ナフト - 2 - イルチオメチル - 4' - アザ - 5' - オキソ - 5' - (2
 " - メチル - 3", 4" - ジヒドロキシフェニル) ペンチル] ベンズアミド

ジメチルホルムアミド 2.0 mL 中の調製 25 E の副題化合物 100 mg (0.23 mmol)、調製 33 C の副題化合物 44 mg (0.26 mmol)、HOB T 32 mg (0.23 mmol)、EDC 45 mg (0.23 mmol) およびトリエチルアミン 0.16 mL (1.20 mmol) を用いて、実質的に実施例 61 に記載の方法により表題化合物を製造した。粗残渣をフラッシュクロマトグラフィー (塩化メチレン中 2.5% メタノールで溶出) で精製して白色固体 76 mg を得た (融点 121 - 123 °C)。

収率: 58%

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7.89 (s, 1H), 7.75 (m, 2H),
 7.55-7.22 (m, 10H), 6.85 (t, $J=7.9$ Hz, 1H),
 6.72 (m, 2H), 6.61 (d, $J=5.7$ Hz, 1H),
 6.50 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 6.13 (s, 1H),
 5.92 (s, 1H), 4.51 (m, 1H), 4.09 (m, 1H),
 3.51 (m, 2H), 3.12 (dd, $J=13.1, 10$ Hz, 1H),
 2.87 (dd, $J=13.1, 3.1$ Hz, 1H), 2.13 (s, 3H),
 1.46 (s, 9H).

C, H, N, O, S としたときの元素分析 :

計算値 : C, 69.21 ; H, 6.34 ; N, 4.89 ;

実測値 : C, 69.43 ; H, 6.72 ; N, 4.72.

実施例 7 1

[2' R - (2' R', 3' S')] - N - t - ブチル - 2 - [2' - ヒドロキシ - 3' - ナフト - 2 - イルチオメチル - 4' - アザ - 5' - オキソ - 5' - (3' - ヒドロキシフェニル) ペンチル] ベンズアミド

ジメチルホルムアミド 2.0 mL 中の調製 25 E の副題化合物 100 mg (0.23 mmol)、2 - クロロ - 4 - アミノ安息香酸 45 mg (0.26 mmol)、HOB T 32 mg (0.23 mmol)、EDC 45 mg (0.23 mmol) およびトリエチルアミン 0.16 mL (1.20 mmol) を用いて、実質的に実施例 6 1 に記載の方法により所望の表題化合物を製造した。粗残渣をフラッシュクロマトグラフィー (塩化メチレン中 2 % メタノールで溶出) で精製して白色固体 92 mg を得た (融点 102 - 104 °C)。

収率 : 69 %

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.88 (s, 1H), 7.77 (m, 2H),
7.61-7.23 (m, 9H), 6.95 (t, J=7.7 Hz, 1H),
6.75 (m, 1H), 6.51 (d, J=7.8 Hz, 1H),
6.06 (d, J=6.1 Hz, 1H), 5.90 (s, 1H),
4.51 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.12 (m, 1H),
3.50 (m, 2H), 3.01 (m, 3H), 1.48 (s, 9H).

C, H, Cl, N, O, S としたときの元素分析 :

計算値 : C, 66.71 ; H, 5.95 ; N, 7.29 ;

実測値 : C, 66.92 ; H, 5.97 ; N, 7.16.

実施例 7 2

[2' R - (2' R', 3' S')] - N - t - ブチル - 2 - [2' - ヒドロキシ - 3' - ナフト - 2 - イルチオメチル - 4' - アザ - 5' - オキソ - 5' - (2' - メチル - 5' - ヒドロキシフェニル) ペンチル] ベンズアミド

ジメチルホルムアミド 2.0 mL 中の調製 25 E の副題化合物 100 mg (0.23 mmol)、調製 29 B の副題化合物 47 mg (0.

26 mmol)、HOBt 32 mg (0.23 mmol)、EDC 40 mg (0.23 mmol) およびトリエチルアミン 0.16 mL (1.20 mmol) を用いて、実質的に実施例 61 に記載の方法により所望の表題化合物を製造した。粗残渣をフラッシュクロマトグラフィー (塩化メチレン中 3% メタノールで溶出) で精製して白色固体 86 mg を得た (融点 104 - 106 °C)。

収率: 67%

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.85 (s, 1H), 7.72 (m, 3H),
7.60-7.22 (m, 9H),
6.92 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.72 (m, 1H),
6.50 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 5.96 (s, 1H),
5.90 (s, 1H), 4.50 (m, 1H),
4.15 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 2.51 (m, 2H),
3.01 (m, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.45 (s, 9H).

C, H, N, O, S としたときの元素分析:

計算値: C, 71.32; H, 6.71; N, 7.56;

実測値: C, 71.56; H, 6.76; N, 7.52.

実施例 73

[2'-R-(2'-R', 3'-S')] - N-t-ブチル-2-[2'-ヒドロキシ-3'-ナフト-2-イルチオメチル-4'-アザ-5'-オキソ-5'-(3"-ヒドロキシ-4"-アミノフェニル)ペンチル]ベンズアミド

ジメチルホルムアミド 2.0 mL 中の調製 25 E の副題化合物 100 mg (0.23 mmol)、3-ヒドロキシ-4-アミノ安息香酸 40 mg (0.26 mmol)、HOBt 32 mg (0.23 mmol)、E

DC 45 mg (0.23 mmol) およびトリエチルアミン 0.16 mL (1.20 mmol) を用いて、実質的に実施例 61 に記載の方法により所望の表題化合物を製造し

た。粗残渣をフラッシュクロマトグラフィー（塩化メチレン中3%メタノールで溶出）で精製して白色固体43mgを得た（融点119-122℃）。

収率：34%

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.91 (s, 1H), 7.75 (m, 2H),
7.60-7.20 (m, 10H), 6.96 (t, $J=7.9$ Hz, 1H),
6.75 (m, 1H), 6.55 (d, $J=7.8$ Hz, 1H),
6.1 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.51 (m, 1H),
4.23 (s, 2H), 4.12 (m, 1H), 3.52 (m, 2H),
3.00 (m, 3H), 1.48 (s, 9H).

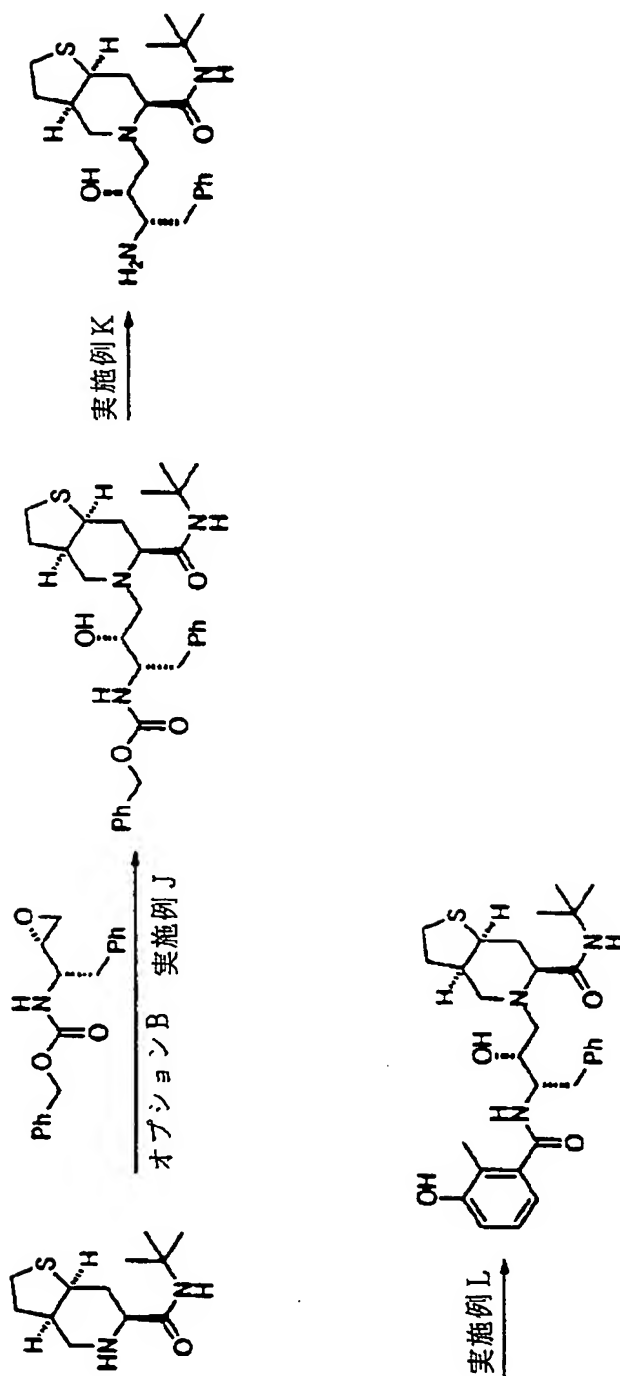
C, H, N, O, Sとしたときの元素分析:

計算値: C, 68.92; H, 6.33; N, 7.53;

実測値: C, 69.12; H, 6.57; N, 7.32.

反応式 I I I は以下に記載する実施例 7 4 A ~ L の化合物の構造を示す。

反応式 III (続き)

実施例 7 4実施例 A

N - (ベンジルオキシカルボニル) - 3 - (2 - チエニル) - D , L - アラニン

500 mL フラスコに、H₂O 75 mL / ジオキサン 60 mL 中の 3 - (2 - チエニル) - D , L - アラニン (L 型の光学活性体が Aldrich または SIGMA から入手可能

であり、光学活性生成物を得るために使用できる) 3.0g、およびK₂CO₃ 5.6gを入れ、次いでカルボベンジルオキシクロリド2.85mLを加えた。混合物を1時間激しく攪拌した。TLC (21/7/7/9、EtOAc/AcOH/CH₃CN/H₂O) は出発物質が消失したことを示した。新たに高いR_f値の生成物が観察された。ジオキサンを濃縮除去し、水層をEt₂O (75mL) で洗浄した。水層をCH₂Cl₂ (150mL) と混合し、5N HClでpH=2.0に酸性化した。所望のN-(ベンジルオキシカルボニル)-3-(2-チエニル)-D, L-アラニン₂をCH₂Cl₂で抽出した。有機層を分離し、Na₂SO₄で乾燥、濾過し、濃縮して所望のN-(ベンジルオキシカルボニル)-3-(2-チエニル)-D, L-アラニン5.05gを得た(収率: 98%)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.37 (m, 5H);

7.18 (d, J=4Hz, 1H); 6.95 (m, 1H); 6.83 (m, 1H);

5.35 (d, J=8Hz, 1H); 5.15 (s, 2H); 4.7 (m, 1H);

and 3.4 (m, 2H).

実施例 B

N-(ベンジルオキシカルボニル)-3-(2-チエニル)-L-アラニン t-ブチルアミド

500mLフラスコに、THF 130mL中の実施例Aの副題化合物、N-(ベンジルオキシカルボニル)-3-(2-チエニル)-L-アラニン8.06gを入れた。化合物を0℃に冷却した。N-メチルモルホリン(4.23mL)を加え、次いでイソブチルクロロホルメート(4.04mL)を2分かけて加えた。混合物を15~20分間攪拌し、t-ブチルアミン3.74mLを加えた。浴から出し、混合物を室温で2時間攪拌した。混合物をロータリーエバポレーターで濃縮し、残渣を酢酸エチルに溶かし込んだ。残渣をH₂O、HClおよび飽和NaHCO₃溶液で順次洗浄した。有機層を分離し、Na₂SO₄で乾燥、濾過し、オイル状に濃縮した。オイルを熱ヘキサン100mLに溶解し、冷蔵庫中で一晚冷却して固体を得た。ヘキサンをデカントし、乾燥してN-(カルボベンジルオキシ)-3-(2-チエニル)-L-アラニン-t-ブチルアミド9.25gの固体を得た(収率: 97%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.37 (s, 5H);
 7.2 (d, J=4Hz, 1H); 6.95 (dd, J=4Hz, 8Hz, 1H);
 6.87 (d, J=4Hz, 1H); 5.52 (m, 2H); 5.12 (s, 2H);
 4.27 (m, 1H); 3.27 (m, 2H), and 1.23 (s, 9H).

実施例 C

N-*t*-ブチル-5-ベンジルオキシカルボニル-(4, 5, 6, 7)-テトラ
 ヒドロ-チエノ[3, 2-c]ピリジン-6S-N

-*t*-ブチルカルボキサミド

50 mLフラスコに、1, 1, 2-トリクロロエタン12 mL中の実施例Bの副題
 化合物、N-(ベンジルオキシカルボニル)-3-(2-チエニル)-L-アラ
 ニン-*t*-ブチルアミド500 mgを入れた。TFA 2 mLを加え、次いでジメトキ
 シメタン2 mLを加えた。混合物を加熱還流し、5分毎にTLCを行った。15分
 後に、TLCが出発物質の消失を示した。ほぼ所望の生成物を得て、加熱を止め
 、 K_2CO_3 3.5 gを含む H_2O 30 mLと CH_2Cl_2 40 mL中に注いだ。所望の生
 成物を分液ロートに移し、有機層を分離し、 Na_2SO_4 で乾燥、濾過し、オイル
 状に濃縮した。この生成物を3% EtOAc/ CH_2Cl_2 で(SiO_2) 25 gを
 通してフラッシュクロマトグラフィーで精製した。N-*t*-ブチル-5-ベンジ
 ルオキシカルボニル-(4, 5, 6, 7)-テトラヒドロ-チエノ[3, 2-c]
]ピリジン-6S-N-*t*-ブチルカルボキサミド357 mgを得た(収率: 69
 %)。

副反応を避けるためには、還流から15分後に熱源を除去して直ちに作業する
 ことが極めて重要である。

^1H NMR (300 MHz, d_6 DMSO): δ 7.35 (m, 7H); 6.83 (m, 1H);
 5.15 (m, 2H); 4.98 (m, 1H); 4.35 (m, 2H);
 3.10 (m, 2H); and 1.10 (s, 9H).

MS: m/e 372 (M^+)

実施例 D

[6S-(6R', 3aS', 7aR')] - N-(ベンジルオキシカルボニル)

ーオクタヒドロチエノ〔3, 2-c〕ピリジン-6-N-t-ブチルカルボキサミド

高圧水素化容器中に、実施例Cの副題化合物、N-t-ブチル-5-ベンジルオキシカルボニル-(4, 5, 6, 7)-テトラヒドロチエノ〔3, 2-c〕ピリジン-6S-N-t-ブチルカルボキサミド(10.5g)、およびTHF 1100mLとEtOH 525mL中の5%パラジウム-炭105gを入れた。混合物を80℃で24時間H₂(3000psi)下に置いた。反応混合物を冷却し、触媒を濾別し、20%MeOH/CHCl₃で洗浄した。有機性濾液を集めて濃縮して粗オイルを得た。オイルをCH₂Cl₂中に溶解し、2%MeOH/CH₂Cl₂で溶出する(SiO₂)250gのフラッシュクロマトグラフィーにかけた。所望のシス異性体(主生成物)が少量の別の異性体が混入した状態で溶出した。この混合物をMeOH 1.5mLに溶解し、Et₂O 20mLを加え、次いでヘキサン 120mLを加えて再結晶させ、この混合物を冷蔵庫で一晩静置した。得られた結晶を濾別し、冷ヘキサンで洗浄し、真空下で乾燥することによりシス異性体〔6S-(6R', 3aS', 7aR')〕-N-(ベンジルオキシカルボニル)-オクタヒドロチエノ〔3, 2-c〕ピリジン-6-N-t-ブチルカルボキサミド2.54gを得た(収率: 24%)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.37 (s, 5H);

6.0 and 5.5 (br.s, 1H); 5.18 (br.s, 2H);

4.22 (m, 2H); 3.40 (m, 1H); 2.87 (m, 3H);

2.48 (m, 1H); 2.15 (m, 2H); 1.70 (m, 1H); and

1.15 (br.s, 9H).

MS: m/e 377 (M⁺ +1).

実施例 E

〔6S-(6R', 3aS', 7aR')〕-オクタヒドロチエノ〔3, 2-c〕ピリジン-6-N-t-ブチルカルボキサミド

100mLフラスコ中に、1:1CH₃CN/CH₂Cl₂ 12mL中の実施例Dの副題化合物〔6S-(6R', 3aS', 7aR')〕-N-(ベンジルオキシ

カルボニル) - オクタヒドロチエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 6 - N - t - ブチルカルボキサミド 2 . 4 1 g を入れた。ヨウ化トリメチルシリル (T M S I) の第 1 部 (1 . 9 m L) を加えて 1 0 分攪拌した。T M S I の第 2 部 (0 . 9 4 m L) を加えて 1 0 分攪拌した。T M S I の第 3 部 (0 . 4 8 m L) を加えて 3 0 分攪拌した。T L C (5 % E t O A c / C H ₂ C l ₂) は出発物質の消失を示した。反応混合物をジエチルエーテル 3 0 m L 、 H ₂ O 4 0 m L および 1 N H C l 6 m L で希釈した。エーテル層を分離し 0 . 1 N H C l 1 5 m L で洗浄した。集めたエーテル層を捨てて、水層を回収した。飽和 N a H C O ₃ を加えて水層の p H を 8 に調整した。水層を C H ₂ C l ₂ 2 0 0 m L で 2 回抽出し、有機層を集めて N a ₂ S O ₄ で乾燥した。溶液を濾過し、濃縮して所望の [6 S - (6 R' , 3 a S' , 7 a R')] - オクタヒドロチエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 6 - N - t - ブチルカルボキサミド 1 . 3 g を得た (収率 : 8 4 %) 。

¹H NMR (300 MHz , C D C l ₃) : δ 6.43 (s , 1H) ; 3.22 (m , 2H) ;
2.95 (m , 4H) ; 2.17 (m , 3H) ; 2.0 (m , 1H) ;
1.55 (m , 2H) ; and 1.32 (s , 9H) .

[α] _D (E t O H) = - 179.1° (at 25°C) .

実施例 F

[6 S - (6 R' , 3 a S' , 7 a R' , 2' S' , 3' S')] - 5 - [2 - ヒドロキシ - 4 - フェニルチオ - 3 - (ベンゾキシカルボニル) - アミノブチル] - オクタヒドロチエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 6 - N - t - ブチルカルボキサミド

1 0 0 m L フラスコ中に、E t O H 3 0 m L 中の [1' R - (1' R' , 1 S')] - 1 - [1' - N - (ベンジルオキシカルボニル) アミノ - 2' - (フェニルチオ) エチル] オキシラン (製造例 8 E により得られ、[1' R - (1' R' , 1 S')] - 1 - [1' - N - (ベンジルオキシカルボニル) アミノ - 2' - (フェニルチオ) エチル] オキシランは以下の実施例 M の方法によっても得られる) 1 . 4 5 g および実施例 7 5 の副題化合物 [6 S - (6 R' , 3 a S' , 7 a R')] - オクタヒドロチエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 6 - N - t - ブチルカ

ルボキサミド 1.07 g を入れ、混合物を 65℃ で 60 時間加熱した。反応混合物を泡状物に濃縮し、クロマトロン (4,000 ミクロンプレート) 上で 1% MeOH/CH₂Cl₂ で溶出して精製した。所望の画分を濃縮して所望の [6S - (6R', 3aS', 7aR', 2'S', 3'S')] - 5 - [2-ヒドロキシ-4-フェニルチオ-3-(ベンゾキシカルボニル)-アミノブチル]-オクタヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン-6-N-t-ブチルカルボキサミド 1.8 g を得た。初めの混合画分を集めて混合物 326 mg を得て、これを 2000 ミクロンプレート上で同じ条件のクロマトグラフィーを行った。さらに 228 mg の所望の [6S - (6R', 3aS', 7aR', 2'S', 3'S')] - 5 - [2-ヒドロキシ-

4-フェニルチオ-3-(ベンゾキシカルボニル)-アミノブチル]-オクタヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン-6-N-t-ブチルカルボキサミドが得られた。[6S - (6R', 3aS', 7aR', 2'S', 3'S')] - 5 - [2-ヒドロキシ-4-フェニルチオ-3-(ベンゾキシカルボニル)-アミノブチル]-オクタヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン-6-N-t-ブチルカルボキサミドの全収率は 80.5% であった。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.30 (m, 10H); 5.80 (m, 2H);
5.08 (AB, 2H); 3.95 (m, 2H); 3.42 (m, 2H);
3.17 (m, 3H); 2.90 (m, 2H); 2.67 (m, 1H);
2.58 (m, 1H); 2.48 (m, 1H); 2.35 (m, 2H);
1.98 (m, 4H); and 1.30 (s, 9H).

実施例 G

[6S - (6R', 3aS', 7aR', 2'S', 3'S')] - 5 - [2-ヒドロキシ-4-フェニルチオ-3-アミノブチル]-オクタヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン-6-N-t-ブチルカルボキサミド

100 mL フラスコ中に、CH₂Cl₂ および CH₃CN 各 10 mL 中の実施例 F の副題化合物 [6S - (6R', 3aS', 7aR', 2'S', 3'S')] - 5 - [2-ヒドロキシ-4-フェニルチオ-3-(ベンゾキシカルボニル)-アミノ

ブチル] - オクタヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン-6-N-t-ブチルカルボキサミド 1.8 gを入れた。TMSIの第1部 (1.14 mL) を加えて10分攪拌した。TMSIの第2部 (0.72 mL) を加え

て10分攪拌した。TMSIの第3部 (0.24 mL) を加えて15分攪拌した。反応混合物をEt₂O 40 mLで希釈し、0.1 N HCl 30 mLおよびEt₂O 60 mL中に注いだ。Et₂O層を分離し、有機層を捨てた。水層を飽和NaHCO₃溶液によって塩基性にし、CH₂Cl₂で抽出した (2 x 100 mL)。有機層を分離し、Na₂SO₄で乾燥、濾過し、濃縮して [6 S - (6 R', 3 a S', 7 a R', 2' S', 3' S')] - 5 - [2-ヒドロキシ-4-フェニルチオ-3-アミノブチル] - オクタヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン-6-N-t-ブチルカルボキサミド 1.18 gを白色固体として得た (収率: 86%)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.38 (m, 2H); 7.28 (m, 2H);
7.20 (m, 1H); 6.23 (s, 2H); 3.65 (s, 1H);
3.28 (m, 3H); 2.90 (m, 4H); 2.70 (m, 2H);
2.58 (m, 1H); 2.43 (m, 1H); 2.34 (m, 1H);
2.05 (m, 4H); 1.80 (m, 3H); and 1.32 (s, 9H).

IR (CHCl₃): 3430; 3005; 2973; 1670; 1514; 1456; 1366;
and 1090 cm⁻¹.

MS: m/e 437 (M⁺).

実施例 H

[6 S - (6 R', 3 a S', 7 a R', 2' S', 3' S')] - 2 - [2'-ヒドロキシ-3'-フェニルチオメチル-4'-アザ-5'-オキソ-5'-(2"-メチル-3"-ヒドロキシフェニル)ペンチル] - オクタヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン-6-N-t-ブチルカルボキサミド

25 mLフラスコ中に、THF 2 mL中の実施例 G の副題化合物

[6 S - (6 R', 3 a S', 7 a R', 2' S', 3' S')] - 5 - [2-ヒドロキシ-4-フェニルチオ-3-アミノブチル] - オクタヒドロチエノ [3, 2

-c] ピリジン-6-N-t-ブチルカルボキサミド 40mg、3-ヒドロキシ-2-メチル安息香酸 14mg および HOB T 12.6mg を入れ、反応混合物を -10℃ に冷却した。DCC (18.7mg) を加え、混合物を室温まで暖め、85時間攪拌した。反応混合物を Et₂O 2mL で希釈し、綿栓で濾過し、濾液を濃縮し、残渣を 3% MeOH/CHCl₃ を用いるクロマトトロン (2,000 ミクロンプレート) 上で溶出した。所望の画分を濃縮して [6S-(6R', 3aS', 7aR', 2'S', 3'S')] -2-[2'-ヒドロキシ-3'-フェニルチオメチル-4'-アザ-5'-オキソ-5'-(2"-メチル-3"-ヒドロキシフェニル)ペンチル]-オクタヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン-6-N-t-ブチルカルボキサミド 44mg を得た (収率: 85%)。

実施例 I

[6S-(6R', 3aS', 7aR', 2'S', 3'S')] -2-[2'-ヒドロキシ-3'-フェニルチオメチル-4'-アザ-5'-オキソ-5'-(2"-メチル-3"-ヒドロキシフェニル)ペンチル]-オクタヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン-6-N-t-ブチルカルボキサミドメタンスルホン酸塩
50mL フラスコ中に、CH₂Cl₂/CH₃CN (4mL/2mL) 中の実施例 H の化合物、[6S-(6R', 3aS', 7aR', 2'S', 3'S')] -2-[2'-ヒドロキシ-3'-フェニルチオメチル-4'-アザ-5'-オキソ-5'-(2"-メチル-

ル-3"-ヒドロキシフェニル)ペンチル]-オクタヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン-6-N-t-ブチルカルボキサミド 330mg を入れ、MeSO₃H 37.5mL をマイクロリッターシリンジで加えた。混合物は濁った。反応混合物を CH₂Cl₂ 1mL で希釈し、Et₂O とヘキサンを加えて濃縮した。残渣をヘキサンで超音波処理し、2回濃縮して所望の [6S-(6R', 3aS', 7aR', 2'S', 3'S')] -2-[2'-ヒドロキシ-3'-フェニルチオメチル-4'-アザ-5'-オキソ-5'-(2"-メチル-3"-ヒドロキシフェニル)ペンチル]-オクタヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン-6-N-t-ブチルカルボキサミドメタンスルホン酸塩 385mg を得た (収率: 100%)。

実施例 J

[6 S - (6 R' , 3 a S' , 7 a R' , 2' S' , 3' S')] - 5 - [2 - ヒドロキシ - 4 - フェニル - 3 - (ベンゾキシカルボニル) - アミノブチル] - オクタヒドロチエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 6 - N - t - ブチルカルボキサミド

50 mL フラスコ中に、[1' S - (1' R' , 1 R')] - 1 - [(1' - N - (ベンジルオキシカルボニル) アミノ - 2' - (フェニル) エチル) オキシラン (以下に記載の反応式 A (工程 1 ~ 5) により得られる) 145 mg、および実施例 E の副題化合物、[6 S - (6 R' , 3 a S' , 7 a R')] - オクタヒドロチエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 6 - N - t - ブチルカルボキサミド 118 mg を EtOH 中 3 mL の鏡像体混合物として入れた。混合物を 65℃ に加熱し、この温度で 20 時間保持した。反応混合物

を濃縮し、粗残渣を 2000 ミクロンプレート上でクロマトトロンにより 1% MeOH/CHCl₃ で溶出して精製し、[6 S - (6 R' , 3 a S' , 7 a R' , 2' S' , 3' R')] - 5 - [2 - ヒドロキシ - 4 - フェニル - 3 - (ベンゾキシカルボニル) - アミノブチル] - オクタヒドロチエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 6 - N - t - ブチルカルボキサミド 98 mg を得 (収率 : 37%)、また [6 S - (6 R' , 3 a S' , 7 a R' , 2' S' , 3' R')] - 5 - [2 - ヒドロキシ - 4 - フェニル - 3 - (ベンゾキシカルボニル) - アミノブチル] - オクタヒドロチエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 6 - N - t - ブチルカルボキサミドのジアステレオマー 109 mg を得た。

実質的に鏡像体的に純粋な [6 S - (6 R' , 3 a S' , 7 a R')] - オクタヒドロチエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 6 - N - t - ブチルカルボキサミドを鏡像体混合物としての [6 S - (6 R' , 3 a S' , 7 a R')] - オクタヒドロチエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 6 - N - t - ブチルカルボキサミドに代えて使用すると、より高い収率で [6 S - (6 R' , 3 a S' , 7 a R' , 2' S' , 3' R')] - 5 - [2 - ヒドロキシ - 4 - フェニル - 3 - (ベンゾキシカルボニル) - アミノブチル] - オクタヒドロチエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 6 - N - t - ブチルカルボキサミドが得られるはずである (例えば、上述の実施例 F 参照) 。

実施例 K

[6 S - (6 R', 3 a S', 7 a R', 2' S', 3' R')] - 5 - [2 - ヒドロキシ - 4 - フェニル - 3 - アミノブチル] - オクタヒドロチエノ [3, 2 - c] ピリジン - 6 - N - t - ブチル

カルボキサミド

25 mL フラスコ中に、CH₃CN / CH₂Cl₂ 中の実施例 J の副題化合物、[6 S - (6 R', 3 a S', 7 a R', 2' S', 3' R')] - 5 - [2 - ヒドロキシ - 4 - フェニル - 3 - (ベンゾキシカルボニル) - アミノブチル] - オクタヒドロチエノ [3, 2 - c] ピリジン - 6 - N - t - ブチルカルボキサミド 85 mg を入れた。TMSI をそれぞれ 56 μL、34 μL および 11 μL ずつ 10 分毎に加え、1.5 時間攪拌した。混合物を Et₂O (5 mL) で希釈し、1 N HCl 115 mL と Et₂O (20 mL) 中に注いだ。有機層を分離して捨てた。水層を飽和 NaHCO₃ 30 mL 溶液で処理し、CH₂Cl₂ で抽出した (2 x 50 mL)。有機層を Na₂SO₄ で乾燥、濾過し、オイル状に濃縮して結晶化し、[6 S - (6 R', 3 a S', 7 a R', 2' S', 3' S')] - 5 - [2 - ヒドロキシ - 4 - フェニル - 3 - アミノブチル] - オクタヒドロチエノ [3, 2 - c] ピリジン - 6 - N - t - ブチルカルボキサミド 64 mg を得た (収率 : 100%)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.28 (m, 5H); 6.38 (s, 1H);
3.75 (m, 1H); 3.32 (m, 2H); 3.12 (m, 1H);
2.93 (m, 2H); 2.78 (m, 2H); 2.58 (m, 3H);
2.38 (m, 1H); 2.12 (m, 5H); 1.83 (m, 2H);
and 1.35 (s, 9H).

実施例 L

[6 S - (6 R', 3 a S', 7 a R', 2' S', 3' R')] - 2 - [2' - ヒドロキシ - 3' - フェニルメチル - 4' - アザ - 5' - オキソ - 5' - (2'' - メチル - 3'' - ヒドロキシフェニ

ル) ペンチル] - オクタヒドロチエノ [3, 2 - c] ピリジン - 6 - N - t - ブ

チルカルボキサミド

25 mLフラスコ中に、THF 2 mL中の実施例Kの副題化合物 [6 S - (6 R', 3 a S', 7 a R', 2' S', 3' R')] - 5 - [2 - ヒドロキシ - 4 - フェニル - 3 - アミノブチル] - オクタヒドロチエノ [3, 2 - c] ピリジン - 6 - N - t - ブチルカルボキサミド 64 mg、3 - ヒドロキシ - 2 - メチル安息香酸 (製造例 23 C の方法により得られる) 24 mg および H O B T · H₂O 22 mg を入れ、混合物を - 10 °C に冷却した。D C C (32 mg) を加え、混合物を室温まで暖め、60 時間攪拌した。反応混合物を Et₂O 2 mL で希釈し、綿栓で濾過し、濾液を濃縮し、残渣を 1.5 % MeOH / CHCl₃, ~ 4 % MeOH / CHCl₃ の勾配を用いるクロマトロン (2,000 ミクロンプレート) 上で溶出した。所望の画分を濃縮して [6 S - (6 R', 3 a S', 7 a R', 2' S', 3' R')] - 2 - [2' - ヒドロキシ - 3' - フェニルメチル - 4' - アザ - 5' - オキソ - 5' - (2'' - メチル - 3'' - ヒドロキシフェニル) ペンチル] - オクタヒドロチエノ [3, 2 - c] ピリジン - 6 - N - t - ブチルカルボキサミド 72 mg を得た (収率 : 85 %)。

実施例 7 5

[3 S - (3 R', 4 a R', 8 a R', 2' S', 3' S')] - 2 - [2' - ヒドロキシ - 3' - フェニルチオメチル - 4' - アザ - 5' - オキソ - 5' - (2'' - メチル - 3'' - ヒドロキシフェニル) ペンチル] - デカヒドロイソキノリン - 3 - N - t - ブチルカルボキサミドメタンスルホン酸塩

製造工程 8 A ~ 8 D を以下の工程 (1) に変更し、以下の塩形成工程 (2) を加える以外は、実施例 23 に記載の方法でこの化合物を製造した。

(1)

2 L フラスコ中に、CH₂Cl₂ 500 mL 中の Ph₃P (109.6 g) を加え、混合物を - 70 °C に冷却した。この混合物に THF 60 mL 中のジエチルアジドジカルボキシレート (66 mL) 溶液を 25 分かけて滴下した。25 分後に、THF 400 mL 中の N - カルボベンジルオキシー L - セリン (100 g) を 45 分かけて滴下し、水浴中、室温で 2 時間放置した。混合物に THF 150 mL を加えた。

別のフラスコで、THF 1 L中のチオフェノール (46 g) 溶液を氷浴中、0℃に冷却し、NaH (10 g) を少量ずつ分散させて濃い溶液を得た。1時間後に、粗ラクトン溶液を滴下ロートからチオレート溶液中に30分かけて加えた。12時間後に、白色沈殿を濾別し、濾取ケーキをTHFで洗浄した。固体を0.4 N

NaHSO₃およびEtOAc中に溶解し、分離し、有機層をブラインで洗浄し、乾燥し、留去することにより2R-2-N- (ベンジルオキシカルボニル) アミノ-3-フェニルチオプロピオン酸を粘性オイルとして得た。

元の固体は所望の生成物のナトリウム塩であると考えられる。こうして、ナトリウム塩を直接単離することにより収率と単離の容易さは改良される。

粗クロロケトン3R-1-クロロ-2-オキソ-3-N- (ベンジルオキシカルボニル) アミノ-4-フェニルチオブタン (16.87 g, 46.4 mmol) を無水EtOH 1 LとTHF 200 mL

に加え、この溶液をCO₂-アセトン浴 (-78° T_{mix}) 中で冷却し、無水EtOH 200 mL中のNaBH₄ (2.63 g, 69.5 mmol) を1時間かけて滴下して加えた (T_{mix} < -75℃)。添加後のTLC分析では反応が完了したことが示された。反応物をエーテル300 mLで希釈し、攪拌しながら0.4 N NaHSO₃をゆっくり加えることによりクエンチし、これによって気体が発生した。この混合物を減圧下で濃縮して大部分のEtOHを除去し、水をさらに加えた。混合物をエーテルで抽出し、有機層を集めて飽和NaHCO₃水溶液とブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) し、濃縮してオフホワイト固体15.7 gを得た。この物質を沸騰ヘキサン (300 mL) で粉碎し、熱いうちにヘキサンを注意深くデカントした。この操作を10回 (各300 mL) 繰り返してオフホワイト固体 (TLCでは単一の純粋な異性体) 10.35 gを得た。ヘキサン濾液を濃縮して白色固体6 gを得て、これを取っておいた。粉碎した固体をCH₂Cl₂ 50 mLおよびヘキサン約6 mLとともに熱して、熱いうちに濾過した。透明溶液を25℃に冷却した後冷蔵庫中に置いた。得られた固体を濾過し、ヘキサンで洗浄して白色固体7.157 gを得た。濾液を、先に得られたヘキサン濾液ならびに2回の小規模の実験 (出発物質としてのケトン各500 mg) から得た粗反応生成物と

一緒にし、集めた物質をSiO₂上でクロマトグラフ（2：1ヘキサン-エーテル→1：1ヘキサン-エーテル；CH₂Cl₂で充填）にかけて、生成物をさらに2.62g得た。合計10.31gの〔2S-（2R', 3S'）〕-1-クロロ-2-ヒドロキシ-3-N-（ベンジルオキシカルボニル）アミノ-4-フェニルチオブタンの純粋

な異性体を得た（酸からの収率：50％）。

$\alpha_D = -63.6^\circ$ （ $c = 1$, MeOH）

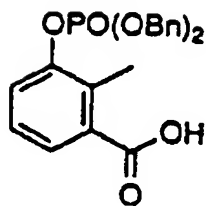
（2）

塩形成

〔3S-（3R', 4aR', 8aR', 2'S', 3'S'）〕-2-〔2'-ヒドロキシ-3'-フェニルチオメチル-4'-アザ-5'-オキソ-5'-（2"-メチル-3"-ヒドロキシフェニル）ペンチル〕-デカヒドロイソキノリン-3-N-t-ブチルカルボキサミド（3.34g）をMeOH 30mLおよびCH₂Cl₂ 30mL中に溶解し、CH₂Cl₂ 10mL中のメタンスルホン酸（596mg）溶液を滴下して加えた。10分後に反応混合物を濃縮して泡状物を得た。粗塩をTHF 5mL中に溶解し、エチルエーテル175mLとヘキサン25mLの混液中に攪拌しながら細かい懸濁液が得られるまでゆっくりと加えた。これを冷蔵庫で冷却し、冷たいまま濾過し、エチルエーテルで数回洗浄した後、真空で乾燥して〔3S-（3R', 4aR', 8aR', 2'S', 3'S'）〕-2-〔2'-ヒドロキシ-3'-フェニルチオメチル-4'-アザ-5'-オキソ-5'-（2"-メチル-3"-ヒドロキシフェニル）ペンチル〕-デカヒドロイソキノリン-3-N-t-ブチルカルボキサミドメタンスルホン酸塩3.75g（96％）を白色粉末として得た。

実施例 7 6

3-（ビスベンゾキシホスフィニル）オキシ-2-メチル安息香酸



ピリジン 30 mL 中に 3-ヒドロキシ-2-メチル安息香酸 706 mg (4.67 mmol) を含む冷却 (0℃) 攪拌溶液に、リチウムヘキサメチルジシラザンの 1.0 M 溶液 10.3 mL (10.21 mmol) を 5 分かけて滴下した。5 分攪拌した後、テトラベンジルピロホスフェート 3.0 g (5.57 mmol) を一度に加えて、反応混合物を室温まで 30 分かけて暖めた。反応混合物を濃縮し、残渣を 2.5 N HCl (200 mL) と酢酸エチル/ヘキサンの 50/50 混合物 (200 mL) とに分配した。層を分離し、水層を酢酸エチル/ヘキサンの 50/50 溶液で 2 回抽出した。有機層を集めてブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (50-70% の酢酸エチル/ヘキサン/2% 酢酸の勾配溶出) で精製することにより、明黄色オイル 910 mg を得た。この物質は 3-(ビスベンゾキシホスフィニル)オキシ-2-メチル安息香酸である。

収率 : 47%

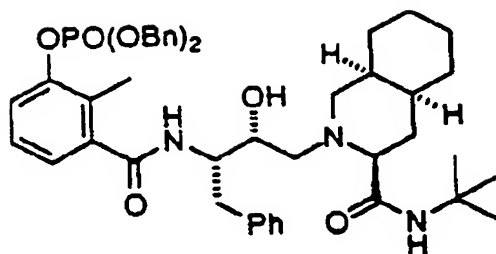
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 2.49 (s, 3H), 5.14 (d, $J = 8.60$ Hz, 4H), 7.10-7.40 (m, 11H), 7.48 (d, $J = 8.09$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 7.80$ Hz, 1H).

IR (CHCl_3): 3700-2350 (br), 1700, 1457, 1382, 1273, 1240, 1179, 1082, 1034, 1023, 1001, 966, 881, 851 cm^{-1} .

MS (FD): m/e 413 (M^+ , 100).

実施例 77

[3S-(3R', 4aR', 8aR', 2'S', 3'R')] - 2 - [2'-ヒドロキシ-3'-フェニルメチル-4'-アザ-5'-オキソ-5'-(2"-メチル-3"- (ビスベンゾキシホスフィニル)オキシフェニル)ベンチル] - デカヒドロイソキノリン-3-N-tert-ブチルカルボキサミド



無水THF 5 mL中に実施例76の副題化合物、3-(ビスベンゾキシホスフィニル)オキシ-2-メチル安息香酸 95 mg (0.23 mmol)、[3S-(3R', 4aR', 8aR', 2'S', 3'R')] - 2 - [3'-アミノ-2'-ヒドロキシ-4'-フェニル]ブチルデカヒドロイソキノリン-3-N-tert-ブチルカルボキサミド (例えば製造例1Bを参照) 92 mg (0.23 mmol) およびHOBt 31 mg (0.23 mmol)を含む冷却(-10℃)溶液に、DCC 48 mg (0.23 mmol)を一度に加えた。3日間室温で攪拌した後、反応混合物を酢酸エチルで希釈し綿栓で濾過した。得られた濾液を飽和炭酸ナトリウムで2回抽出し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。粗生成物をラジアルクロマトグラフィー(2 mmプレート; 2.5-5%メタノール/塩化メチレンの勾配溶出)で精製して白色泡状物、[3S-

(3R', 4aR', 8aR', 2'S', 3'R')] - 2 - [2'-ヒドロキシ-3'-フェニルメチル-4'-アザ-5'オキソ-5'-(2"-メチル-3"- (ビスベンゾキシホスフィニル)オキシフェニル)ペンチル]-デカヒドロイソキノリン-3-N-tert-ブチルカルボキサミド 100 mgを得た。

収率: 52%

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): d 1.13 (s, 9H), 1.14-2.10 (m, 15H), 2.23-2.36 (m, 2H), 2.50-2.70 (m, 2H), 2.92-3.05 (m, 2H), 3.39-3.50 (m, 1H), 3.80-4.10 (m, 2H), 4.52-4.62 (m, 1H), 5.03-5.13 (m, 4H), 5.65 (s, 1H), 6.62 (d, $J = 8.51$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 7.60$ Hz, 1H), 7.02 (t, $J = 8.10$ Hz, 1H).

IR (CHCl_3): 3690, 3600-3100 (br), 3009, 2929, 2866, 1672, 1603, 1513, 1456, 1368, 1277, 1239, 1182, 1037, 1023, 1001, 967, 880 cm^{-1} .

MS (FD): m/e 796 (M^+ , 100).

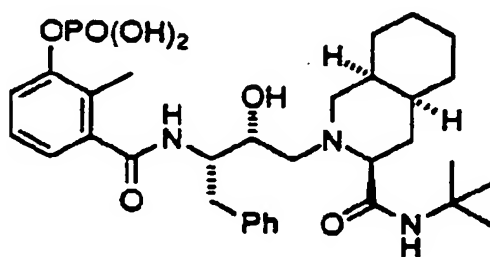
C, H, N, O, P, としたときの元素分析

計算値: C, 69.41; H, 7.34; N, 5.28;

実測値: C, 69.57; H, 7.33; N, 5.20.

実施例 7 8

[3S - (3R', 4aR', 8aR', 2'S', 3'R')] - 2 - [2'-ヒドロキシ-3'-フェニルメチル-4'-アザ-5'-オキソ-5'-(2"-メチル-3"-ヒドロキシフェニル)ペンチル]-デカヒドロイソキノリン-3-N-t-ブチルカルボキサミド3"-リン酸二水素塩



メタノール 16 mL 中の実施例 7 7 の副題化合物、[3S - (3R', 4aR', 8aR', 2'S', 3'R')] - 2 - [2'-ヒドロキシ-3'-フェニルメチル-4'-アザ-5'-オキソ-5'-(2"-メチル-3"-ヒドロキシフェニル)ペンチル]-デカヒドロイソキノリン-3-N-t-ブチルカルボキサミド 86 mg (0.108 mmol) および 10% パラジウム-炭 23 mg の混合物を 1 気圧の水素下に 1 時間攪拌した。この反応混合物をセライトで濾過し、濃縮して白色固体、[3S - (3R', 4aR', 8aR',

2' S', 3' R')] - 2 - [2' - ヒドロキシ - 3' - フェニルメチル - 4' - アザ - 5' - オキソ - 5' - (2'' - メチル - 3'' - ヒドロキシフェニル) ペンチル] - デカヒドロイソキノリン - 3 - N - t - ブチルカルボキサミド 3'' - リン酸二水素塩 61 mg を得た。

収率 : 96 %

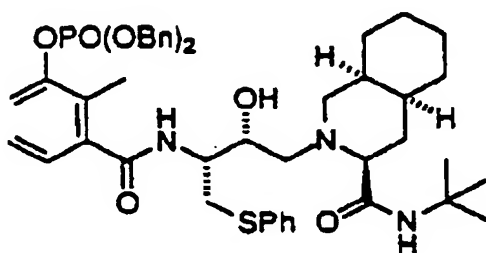
^1H NMR (Methanol- d_4): δ 1.32 (s, 9H), 1.33-2.21 (m, 14H), 2.60-2.75 (m, 1H), 3.18-3.49 (m, 5H), 3.56-3.70 (m, 1H), 3.95-4.35 (m, 3H), 5.47 (s, 1H), 6.71 (d, $J = 7.26$ Hz, 1H), 7.02 (t, $J = 8.24$ Hz, 1H), 7.15-7.35 (m, 5H), 7.40 (d, $J = 8.18$ Hz, 1H).

IR (KBr): 3800-2400 (br), 1673, 1545, 1456, 1395, 1368, 1222, 1185, 1077, 942, 857, 792 cm^{-1} .

MS (FAB): m/e 616.3 (M^+ , 100).

実施例 79

[3S-(3R', 4aR', 8aR', 2'S', 3'S')] - 2-[2'-ヒドロキシ-3'-フェニルチオメチル-4'-アザ-5'-オキサ-5'-(2''-メチル-3''-ビスベンズオキシホスフィニル)オキシフェニル)ペンチル] デカヒドロイソキノリン-3-N-t-ブチルカルボキサミド



478 mg (1.16 mmol) の実施例 76 のサブタイトルに挙げた化合物、すなわち 3-(ビスベンズオキシホスフィニル)オキシ-2-メチル安息香酸、500 mg (1.16 mmol) の (3S-(3R', 4aR', 8aR', 2'S', 3'S')) - 2-[3'-アミノ-2'-ヒドロキシ-4'-(フェニル)チオ] ブチルデカヒドロイソキノリン-3-N-t-ブチルカルボキサミド (例えば、調製 8 G、または調製 8 G に実施例 75 に記載の調製 8 A および 8 D の変法を加えたものを参照)、352 mg (3.48 mmol) のトリエチルアミン、および 8 ml の無水 THF に溶解した 166 mg (1.23 mmol) の HOBt からなる冷却し (0℃)、攪拌した

溶液に、254 mg (1.23 mmol) の DCC を一度に加えた。室温で一晩攪拌した後、反応混合物を濃縮し、残留物を酢酸エチル中に取り出し、綿詮で濾過した。得られた濾液を飽和炭酸ナトリウムを用いて2回抽出し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥した。放射状クロマトグラフィー (6 mm プレート ; 30% 酢酸エチル/ヘキサンの勾配溶

出液) による粗生成物の精製は、644 mg の白色の発泡体を生じた。これは、[3S-(3R', 4aR', 8aR', 2'S', 3'S')] -2-[2'-ヒドロキシ-3'-フェニルチオメチル-4'-アザ-5'-オキソ-5'-(2"-メチル-3"-ビスベンズオキシホスフィニル)オキシフェニル)ペンチル]-デカヒドロイソキノリン-3-N-t-ブチルカルボキサミドである。

収率 : 67%

^1H NMR (CDCl_3): d 1.04 (s, 9H), 1.15-2.61 (m, 19H), 2.89-3.00 (m, 1H), 3.39-3.50 (m, 1H), 3.67 (s, 1H), 3.75-3.85 (m, 1H), 4.03-4.15 (m, 1H), 4.43-4.58 (m, 1H), 5.00-5.20 (m, 4H), 5.47 (s, 1H), 7.10-7.55 (m, 19H).

IR (CHCl_3): 3600-3150 (br), 3010, 2975, 2929, 2867, 1670, 1517, 1457, 1440, 1368, 1277, 1239, 1082, 1035, 1025, 1001, 968, 879 cm^{-1} .

MS (FAB): 828.4 (M^+ , 100).

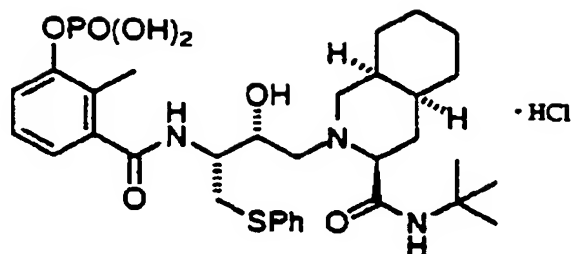
$\text{C}_{41}\text{H}_{53}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}_1\text{P}_1$ の分析 :

計算値 : C, 66.73 ; H, 7.06 ; N, 5.07 ; S, 3.87

実測値 : C, 66.56 ; H, 7.29 ; N, 4.82 ; S, 3.62

実施例 80

[3S-(3R', 4aR', 8aR', 2'S', 3'S')] -2-[2'-ヒドロキシ-3'-フェニルチオメチル-4'-アザ-5'-オキサ-5'-(2"-メチル-3"-ヒドロキシフェニル)ペンチル] デカヒドロイソキノリン-3-N-t-ブチルカルボキサミド 3"-ジヒドロゲンホスフェート ヒドロクロリド



実施例79のサブタイトルに挙げた化合物、すなわち [3S-(3R', 4aR', 8aR', 2'S', 3'S')] -2-[2'-ヒドロキシ-3'-フェニルチオメチル-4'-アザ-5'-オキソ-5'-(2"-メチル-3"-ビスベンズオキシホスフィニル)オキシフェニル)ペンチル] -デカヒドロイソキノリン-3-N-t-ブチルカルボキサミド 505 mg (0.61 mmol)、および 20 ml のメタノールに溶解した 10% のパラジウム-炭 500 mg からなる混合物を水素雰囲気下で 24 時間攪拌した。反応混合物をシーライトで濾過し、濃縮して 380 mg の粗生成物を得た。これを HPLC (Waters Nova Pack C18 RCM カラム (40x10 cm); 流速 40 ml/min; 溶出液 45% (1% HCl) 水、15% アセトニトリル、40% メタノール) で精製し、230 mg の白色の発泡体を得た。これは、[3S-(3R', 4aR', 8aR', 2'S', 3'S')] -2-[2'-ヒドロキシ-3'-フェニルチオメチル-4'-アザ-5'-オキソ-5'-(2"-メチル-3"-ヒドロキシフェニル)ペンチル] -デカヒドロイソキノリン-3-N-t-ブチルカルボキサミド 3"-ジヒドロゲンホスフェートである。

収率 : 58%

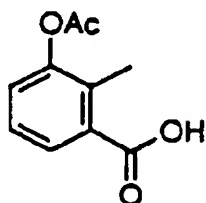
^1H NMR (Methanol- d_4): δ 1.10-2.30 (m, 25H), 2.39 (s, 3H), 2.95-3.65 (m, 4H), 3.90-4.25 (m, 3H), 7.15-7.50 (m, 8H), 7.99 (s, 1H).
 IR (KBr): 3700-2100 (br), 1674, 1547, 1458, 1440, 1395, 1368, 1241, 1182, 1074, 1025, 966, 867 cm^{-1} .
 MS (FAB): m/e 648.3 ($M^+ + 1$, 100).

$\text{C}_{31}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_8\text{S}_2\text{Cl}_1\text{P}_1$ の分析 :

計算値 : C, 53.37; H, 7.14; N, 5.83.

実測値 : C, 53.44; H, 6.76; N, 5.84.

実施例 8 1

3-(アセチル)ヒドロキシ-2-メチル安息香酸

3.06 g (30 mmol)の無水酢酸および1.53 g (10 mmol)の3-ヒドロキシ-2-メチル安息香酸からなる不均一な溶液に、濃硫酸を1滴加えた。混合物をヒートガン(heat gun)で2分間加熱し、14 mlの冷水中に注いだ。生じた沈殿を吸引濾過によって回収し、水で2回洗浄し、真空オープンに入れて一晚乾燥させた。20% 酢酸エチル/ヘキサン(7 ml)からの再結晶化は595 mgの白色固体を生

じた。これは3-(アセチル)ヒドロキシ-2-メチル安息香酸である。

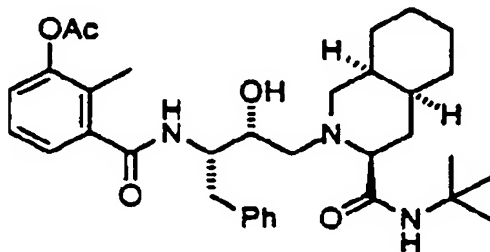
収率：31%

IR (CHCl₃): 3700-2300 (br), 1765, 1698, 1460, 1404, 1372, 1299, 1273, 1172, 1081, 1041, 1012, 933, 913, 865, 823 cm⁻¹.

MS (FD): m/e 194 (M⁺, 100).

実施例 8 2

[3S-(3R', 4aR', 8aR', 2'S', 3'R')] -2-[2'-ヒドロキシ-3'-フェニルメチル-4'-アザ-5'-オキサ-5'-(2"-メチル-3"- (アセチル) ヒドロキシフェニル)ベンチル] デカヒドロイソキノリン-3-N-1-ブチルカルボキサミド



34 mg (0.174 mmol)の実施例81のサブタイトルに挙げた化合物、すなわち3-(アセチル)ヒドロキシ-2-メチル安息香酸、70 mg (0.174 mmol)の[3S-(3R', 4aR', 8aR', 2'S', 3'R')] -2-[3'-アミノ-2'-ヒドロキシ-4'-フェニル] ブチルデカ

ヒドロイソキノリン-3-N-t-ブチルカルボキサミドおよび3mlの無水THFに溶解した24 mg(0.174 mmol)のHOBtからなる冷却し、(-10℃)、攪拌した溶

液に、36 mg(0.174 mmol)のDCCを一度に加えた。室温で2日間攪拌した後、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、綿詮で濾過した。得られた濾液を飽和炭酸ナトリウムを用いて1回、ブラインを用いて1回抽出し、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。放射状クロマトグラフィー(1mmプレート; 0%-5% メタノール/塩化メチレンの勾配溶出液)による粗生成物の精製は、65 mgの白色の発泡体を生じた。これは、[3S-(3R', 4aR', 8aR', 2'S', 3'R')] -2-[2'-ヒドロキシ-3'-フェニルメチル-4'-アザ-5'-オキソ-5'-(2"-メチル-3"- (アセチル) ヒドロキシフェニル)ペンチル]-デカヒドロイソキノリン-3-N-t-ブチルカルボキサミドである。

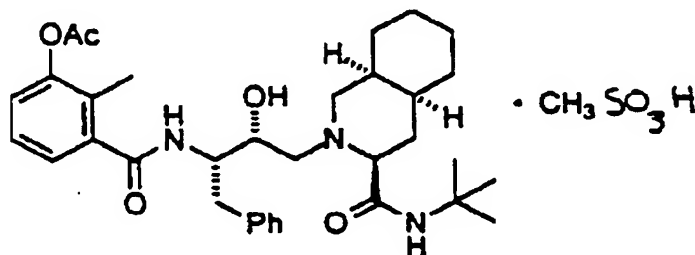
収率: 65%

^1H NMR (CDCl_3): d 1.15 (s, 9H), 1.16-2.37 (m, 21H), 2.50-2.70 (m, 2H), 2.93-3.05 (m, 2H), 3.39-3.50 (m, 1H), 3.99-4.10 (m, 1H), 4.53-4.64 (m, 1H), 3.99-4.10 (m, 1H), 4.53-4.64 (m, 1H), 5.69 (s, 1H), 6.64 (d, $J = 8.45$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 7.47$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 7.57$ Hz, 1H), 7.11 (t, $J = 7.75$ Hz, 1H), 7.19-7.40 (m, 5H).

IR (CHCl_3): 3700-3100 (br), 3008, 2929, 2865, 1762, 1671, 1604, 1514, 1455, 1394, 1368, 1303, 1277, 1175, 1121, 1082, 1047, 910 cm^{-1} .

MS (FD): m/e 578 (M^+ , 100).

実施例 83

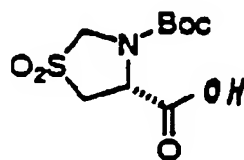


2 mlの無水塩化メチレンに溶解した実施例82のサブタイトルに挙げた化合物、すなわち [3S-(3R', 4aR', 8aR', 2'S', 3'R')] -2-[2'-ヒドロキシ-3'-フェニル

ルメチル-4'-アザ-5'-オキソ-5'-(2"-メチル-3"- (アセチル) ヒドロキシフェニル)ペンチル]-デカヒドロイソキノリン-3-N-t-ブチルカルボキサミド35 mg (0.061 mmol) の冷たい(0℃)の溶液に、塩化メチレンに溶解した0.5M のメタンスルホン酸溶液128 μ l (0.064mmol) を一滴ずつ加えた。得られた反応混合物を減圧(0.2-0.1 Torr)下で乾燥状態まで減少させ、40.5mg (粗) の淡黄色の発泡体を得た。これは、[3S-(3R', 4aR', 8aR', 2'S', 3'R')] -2-[2'-ヒドロキシ-3'-フェニルメチル-4'-アザ-5'-オキソ-5'-(2"-メチル-3"- (アセチル) ヒドロキシフェニル)ペンチル]-デカヒドロイソキノリン-3-N-t-ブチルカルボキサミドメタンスルホン酸塩である。

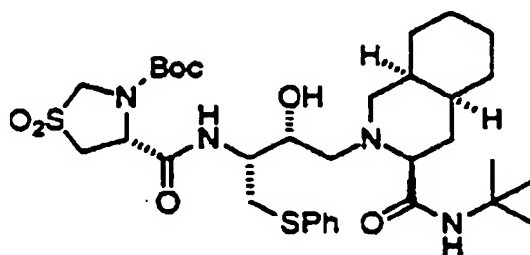
収率：98%

実施例 8 4



N-Boc-4-チオ-L-プロリン(Sigmaより入手可能)(1.5 g)を3 mlのメタノールに溶解し、氷浴中で0℃に冷やした。別のフラスコで、5.8 gの「OXONE」を5 mlの水に溶解し、反応混合物に1滴ずつ加えた。30分後、反応混合物が室温まで温まるままにしておき、一晚攪拌し、次にCHCl₃/H₂Oで希釈し、分離し、CHCl₃(3 x 100 ml)で抽出した。有機層を混合し、Na₂SO₄上で乾燥し、そしてvacuo中で濃縮し、上記の式の化合物(700 mg、収率41%)を白色固体として得た。

実施例 8 5

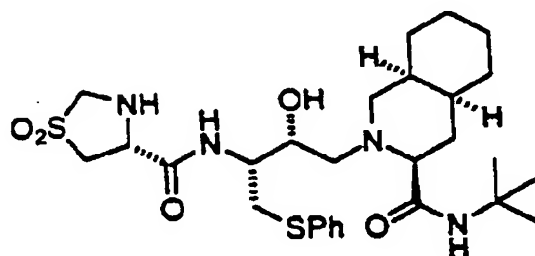


実施例84に示す式の化合物および(3S-(3R', 4aR', 8aR', 2'S', 3'S'))]-2-[3

’-アミノ-2’-ヒドロキシ-4’-フェニル)チオ] ブチ

ルデカヒドロイソキノリン-3-N-t-ブチルカルボキサミドを、前記の実施例79に記載の手順と同様の手順により結合させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (3% MeOH/CH₂Cl₂) により精製して、上記の式の化合物 40 mg (収率 51%) を得た。

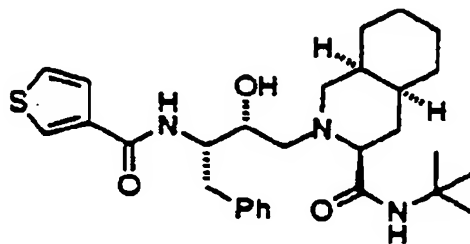
実施例 8 6



実施例85に示す式の化合物 (20 mg) を 1 ml の CH₂Cl₂ に溶解し、1 ml のトリフルオロ酢酸で処理した。室温で30分放置した後、反応生成物をvacuoで濃縮し、上記の式の化合物を得た。これは、[3S-(3R', 4aR', 8aR', 2'S', 3'S', 4"S)] - 2-[2'-ヒドロキシ-3'-フェニルチオメチル-4'-アザ-5'-オキソ-5'-(チアゾリノ-4"-イル-1", 1"-ジオキシド)ペンチル] - デカヒドロイソキノリン-3-N-t-ブチルカルボキサミドである。

Pandex IC₅₀ = 244 ng/ml

実施例 8 7

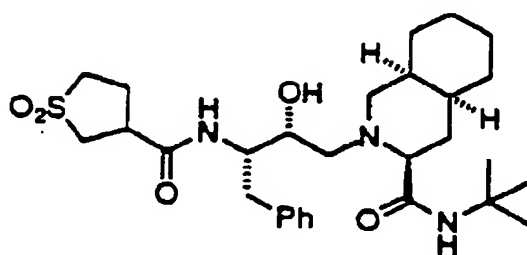


3-カルボン酸チオフエン (Aldrichより入手可能) と [3S-(3R', 4aR', 8aR', 2'S', 3'R')] - 2-[3'-アミノ-2'-ヒドロキシ-4'-フェニル] ブチルデカヒドロイソキノリン-3-N-t-ブチルカルボキサミドを前記の実施例77に記載の手順と同様

の手順で結合させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(2% MeOH/CH₂Cl₂)により精製して、上記の式の化合物70 mg (収率 63%)を得た。これは、[3S-(3R', 4aR', 8aR', 2'S', 3'R')] -2-[2'-ヒドロキシ-3'-フェニルメチル-4'-アザ-5'-オキソ-5'-(チエノ-3"-イル)ペンチル] -デカヒドロイソキノリン-3-N-*l*-ブチルカルボキサミドである。

Pandex IC₅₀ = 1,000 ng/mlで25%

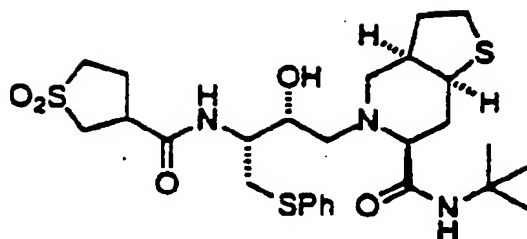
実施例 8 8



3-カルボン酸テトラヒドロチオフエン-1,1-ジオキシドと[3S-(3R', 4aR', 8aR', 2'S', 3'R')] -2-[3'-アミノ-2'-ヒドロキシ-4'-フェニル] ブチルデカヒドロイソキノリン-3-N-*l*-ブチルカルボキサミドを前記の実施例77に記載の手順と同様の手順で結合させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(3% MeOH/CH₂Cl₂)により精製して、上記の式の化合物50 mg (収率 42%)を得た。これは、ジアステレオ異性体混合物としての、[3S-(3R', 4aR', 8aR', 2'S', 3'R')] -2-[2'-ヒドロキシ-3'-フェニルメチル-4'-アザ-5'-オキソ-5'-(テトラヒドロチエノ-3"-イル-1",1"-ジオキシド)ペンチル] -デカヒドロイソキノリン-3-N-*l*-ブチルカルボキサミドである。

Pandex IC₅₀ = 20 ng/mlで28%

実施例 8 9

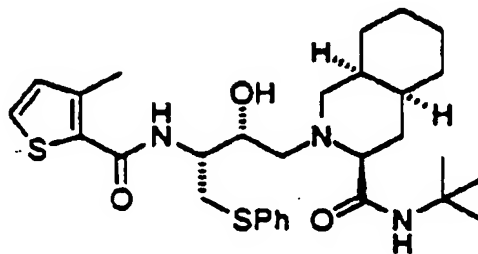


3-カルボン酸テトラヒドロチオフエン-1,1-ジオキシドと [6S-(6R', 3aS', 7aR', 2'S', 3'S')] -5-[2-ヒドロキシ-4-フェニルチオ-3-(ベンズオキシカルボニル)-アミノブチル] -オクタヒドロチエノ [3,2-c] ピリジン-6-N-t-ブチルカルボキサミドを前記の実施例74 GおよびHに記載の手順と同様の手順で結合させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (3-4% MeOH/CH₂Cl₂) により精製して、ジアステレオ異性体混合物として30 mg (収率 57%) の [6S-(6R', 3aS', 7aR', 2'S', 3'S')] -2-[2'-ヒドロキシ-3'-フェニルチオメチル-4'-アザ-5'-オキソ-5'-(テトラヒドロチエノ-3"-イル-1",1"-ジオキシド)ペンチル] -オクタヒドロチエノ [3,2-c] ピリジン-6-N-t-ブチルカルボキサミドを得た。

CEM IC₅₀ = 98 nM

Pandex IC₅₀ = 0.5 ng/ml (0.9)

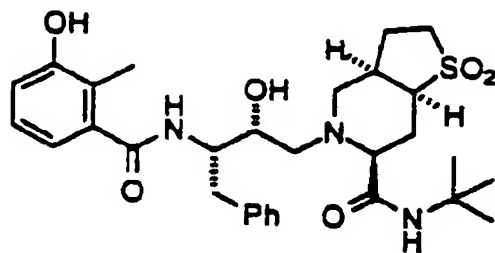
実施例 90



3-メチル-2-カルボン酸チオフエンと (3S-(3R', 4aR', 8aR', 2'S', 3'S')) -2-[3'-アミノ-2'-ヒドロキシ-4'-(フェニル)チオ] ブチルデカヒドロイソキノリン-3-N-t-ブチルカルボキサミドを前記の実施例79に記載の手順と同様の手順で結合させた。そして、上記の式の化合物39 mg (収率76%) を得た。これは、 [3S-(3R', 4aR', 8aR', 2'S', 3'S')] -2-[2'-ヒドロキシ-3'-フェニルチオメチル-4'-アザ-5'-オキソ-5'-(3"-メチル-チエノ-2"-イル)ペンチル] -デカヒドロイソキ

ノリン-3-N-1-ブチルカルボキサミドである。

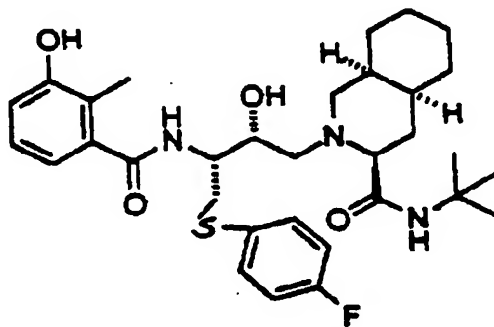
実施例 9 1



[6S-(6R', 3aS', 7aR', 2'S', 3'R')] -2- [2'-ヒドロキシ-3'-

フェニルメチル-4'-アザ-5'-オキソ-5'-(2"-メチル-3"-ヒドロキシフェニル)ペンチル]-オクタヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-6-N-1-ブチルカルボキサミド (例えば、実施例74 L参照) (30.5 mg)を2 mlのMeOHに溶解した。別のフラスコで、「OXONE」(51 mg)を1 mlの水に溶解し、第1のフラスコに加えた。6時間攪拌した後、「OXONE」(17 mg)をさらに加え、反応混合物を42時間攪拌した。反応混合物をCH₂Cl₂で希釈し、水で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗残留物を放射状クロマトグラフィー(1000ミクロンのプレート; 3-9 % MeOH/CH₂Cl₂)で精製し、5 mgの[6S-(6R', 3aS', 7aR', 2'S', 3'R')] -2- [2'-ヒドロキシ-3'-フェニルチオメチル-4'-アザ-5'-オキソ-5'-(2"-メチル-3"-ヒドロキシフェニル)ペンチル]-オクタヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-1,1-ジオキシド-6-N-1-ブチルカルボキサミドを得た。

実施例 9 2



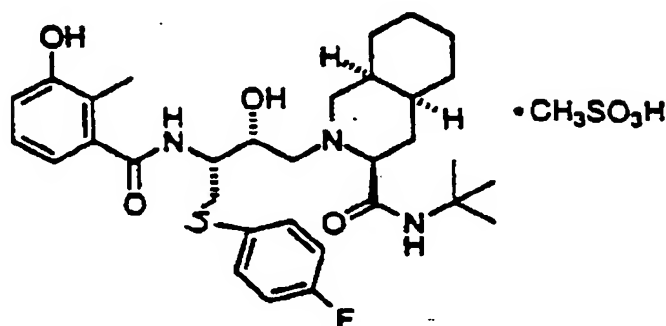
上記の化合物、すなわち [3S-(3R', 4aR', 8aR', 2'S', 3'R')] -2- [2'-ヒドロキシ-3'-(4'''-フルオロ)フェニルチオメチル-4'-アザ-5'-オキソ-5'-(2"-メ

チル-3''-ヒドロキシフェニル)

ペンチル]-デカヒドロイソキノリン-3-N-t-ブチルカルボキサミドを、実施例23に記載の手順と類似の手順を用いて調製した。ただし、調製8Aにおいて、チオフェノールを4-フルオロチオフェノールに換えた。

得られた化合物を、調製8Aの生成物と類似の様式で、実施例23の次の調製プロトコールに使用した。

実施例 9 3



上記の化合物、すなわち [3S-(3R', 4aR', 8aR', 2'S', 3'R')] -2-[2'-ヒドロキシ-3'-(4'''-フルオロ)フェニルチオメチル-4'-アザ-5'-オキソ-5'-(2''-メチル-3''-ヒドロキシフェニル)ペンチル]-デカヒドロイソキノリン-3-N-t-ブチルカルボキサミドメタンスルホン酸塩を、前記実施例75(工程2)に記載の方法と類似の方法を用いて調製した。

先に記述したように、本発明の化合物は、ウイルス成分の産生と組み立てに関連する酵素であるHIVプロテアーゼを抑制するのに有用である。本発明の態様の1つは、霊長類等の宿主または患者に有効量の式(1)の化合物または製薬上許容されるその塩を投与することを含んでなるHIV感染の治療法である。本発明の別な態様は、宿主または患者に有効量の式(1)の化合物または製薬上許容されるその塩を投与することを含んでなるAIDSの治療法である。本発明のさらに別な態様は、HIVに感染した細胞、または霊長類等の宿主または患者に、有効量の式(1)の化合物または製薬上許容されるその塩を投与することを含んでなるHIVプロテアーゼの抑制法である。

「有効量」という用語は、H I Vプロテアーゼによって媒介されるウイルス成分の産生および組み立てを抑制するのに有効な、式(1)の化合物または製薬上許容されるその塩の量を意味する。治療的または抑制的效果を得るために本発明にしたがって投与される化合物の具体的な投与量は、もちろん症例を取りまく特定の状況(例えば、投与される化合物、投与経路、治療される病状、および治療を受ける各宿主または患者を含む)によって決定される。模範的な日用量(単一投与または分割投与される)は、体重1 kgにつき本発明の化合物を約0.01 mgから約50 mgの用量レベルで含有する。好ましい日用量は一般に約0.05 mg/kgから約20 mg/kg、好ましくは約0.1 mg/kgから約10 mg/kgである。

本発明の化合物は、経口、直腸、経皮、皮下、静脈内、筋肉内および鼻内経路を含む種々の経路で投与することができる。本発明の化合物は、好ましくは投与に先立って製剤される。したがっ

て、本発明のもう1つの態様は、有効量の式(1)の化合物または製薬上許容されるその塩、および製薬上許容されるキャリアー(例えば、希釈剤または賦形剤)を包含する医薬組成物または医薬製剤である。

有効成分は、好ましくは、重量で上記医薬製剤の0.1%から99.9%をしめる。「製薬上許容される」とは、希釈剤または賦形剤等のキャリアーが上記製剤の他の成分と適合し、そして宿主または患者に有害でないことを意味する。

医薬製剤は、公知の容易に入手できる成分を用いて、公知の手順によって、本発明の化合物から調製することができる。本発明の組成物を調製するときは、有効成分は通常キャリアーと混合するか、またはキャリアーで希釈するか、またはカプセル、包み(sachet)、紙、または他の適切な容器の形をしたキャリアー内に封入する。キャリアーが希釈剤の役目を果たす場合、キャリアーは有効成分のビヒクル、賦形剤または媒体として働く固体、反固体または液体物質でありうる。したがって、上記医薬組成物は錠剤、ピル、粉剤、トローチ、包み、カシエ剤、エリキシル剤、懸濁液、エマルジョン、溶液、シロップ、エーロゾル(固体として、または液体媒体に溶かして)、軟膏(例えば、有効成分を10重量%まで含有する)、軟らかいおよび硬いゼラチンカプセル、座剤、無菌注射溶液、無菌充填

粉剤、等の形をとりうる。

以下の製剤の例は、説明のためにのみ提供されるもので、本発明の範囲を制限するものではない。「有効成分」という用語は、式(1)の化合物または製薬上許容されるその塩を表す。

製剤 1

下記の成分を用いて硬いゼラチンカプセルを調製する。

	<u>量 (mg/カプセル)</u>
有効成分	250
乾燥デンプン	200
ステアリン酸マグネシウム	<u>10</u>
合計	460 mg

製剤 2

下記の成分を用いて錠剤を調製する。

	<u>量 (mg/カプセル)</u>
有効成分	250
微結晶セルロース	400
燐蒸二酸化ケイ素	10
ステアリン酸	<u>5</u>
合計	665 mg

上記成分を混合し、圧縮して1個の重量が665 mgの錠剤を形成する。

製剤 3

下記の成分を含有するエアロゾルを調製する。

	<u>重量</u>
有効成分	0.25
メタノール	25.75
Propellant 22	
(クロロジフルオロメタン)	<u>74.00</u>
合計	100.00

有効成分をエタノールと混合し、混合物をpropellant 22の一部に加え、-30℃に冷却し、充填装置に移す。次に、必要な量をステンレス製容器に入れ、残りのpropellantで希釈する。つぎに、容器にバルブ部分を取り付ける。

製剤 4

各々 60 mgの有効成分を含有する錠剤を以下のように調製する。

	<u>量 (mg/錠剤)</u>
有効成分	60
デンプン	45
微結晶セルロース	35
ポリビニルピロリドン	4
(水に溶解した10% 溶液として)	
ナトリウムカルボキシメチルデンプン	4.5
ステアリン酸マグネシウム	0.5
タルク	<u>1</u>
合計	150

有効成分、デンプンおよびセルロースを No. 45 メッシュ U.S.ふるいに通し、十分混合する。ポリビニルピロリドンを含む水溶液を得られた粉末と混合し、次に、その混合物をNo. 14メッシュ U.S. ふるいに通す。このようにして生成した粒子を50℃で乾燥し、No. 18メッシュ U.S.ふるいに通す。次に、あらかじめNo. 60メッシュ U.S.ふるいに通しておいたナトリウムカルボキシメチルデンプン、ステアリン酸マグネシウムおよびタルクを粒子に加え、混合後、打錠機で圧縮し、各々の重量が150 mgの錠剤を作成する。

製剤 5

各々 80 mgの有効成分を含有するカプセルを以下のように調製する。

	<u>量 (mg/カプセル)</u>
有効成分	80
デンプン	59

微結晶セルロース	59
ステアリン酸マグネシウム	<u>2</u>
合計	200

有効成分、セルロース、デンプンおよびステアリン酸マグネシウムを混合し、No. 45メッシュ U.S.ふるいに通し、そして200 mgずつ硬いゼラチンカプセルに詰める。

製剤 6

各々 225 mg の有効成分を含有する座剤を以下のように調製する。

有効成分	225 mg
飽和脂肪酸グリセリド	<u>2,000 mg</u>
合計	2,225 mg

有効成分をNo. 60メッシュ U.S.ふるいに通し、前もって必要最小限の熱を用いて溶解しておいた飽和脂肪酸グリセリドに懸濁した。次に、この混合物を公称 2 g の容積を有する座剤型に流し込み、そのまま冷却させる。

製剤 7

5 ml用量あたり 50 mg の有効成分を含有する懸濁液を以下のように調製する。

有効成分	50 mg
ナトリウムカルボキシメチルセルロース	50 mg
シロップ	1.25 mg
安息香酸溶液	0.10 ml
香料	適量
着色料	適量
合計を 5 mlとする精製水	

有効成分をNo. 45メッシュ U.S.ふるいに通し、ナトリウムカルボキシメチルセルロースおよびシロップと混合して滑らかなペーストを形成する。安息香酸溶液、香料および着色料を攪拌しながら精製水の一部で希釈する。次に、必要な容量を与えるのに十分な精製水を加える。

製剤 8

静脈内投与用製剤を以下のとおり調製する。

有効成分	100 mg
------	--------

等張生理食塩水	1,000 ml
---------	----------

上記の成分を有する溶液は、一般に被験者の静脈内に1分間に1mlの速度で投与される。

活性スクリーニング

H I V プロテアーゼ抑制化合物の生物活性を試験するため、多数の試験が使用された。例えば、タンパク質分解抑制速度およびH I V 感染細胞系に対する抗ウイルス性効果を分析する試験が用いられた。これらの実験手順を以下に記述する。これらのアッセ

イの結果は下記の表1に要約されているか、または上記の実施例1に要約されている。

I. Southern Research Institute (SRI)における抗H I V 化合物の一次薬物スクリーニング(表1に記録した結果は、「SRICEM(ng/ml)」または「SRI MT2(ng/ml)」と表示してある。)

A. MTTアッセイの原理

SRIは、選択された化合物のH I V 誘導細胞死滅抑制能を測定するマイクロタイターアッセイによって、化合物の一次抗ウイルス性分析を行なう確立されたプログラムを有する。このアッセイは、代謝的に活性な細胞のミトコンドリア酵素によるテトラゾリウム色素MTTの着色ホルマザン産物への変換を含む。このアッセイ系はSRIで1年につき30,000個以上の化合物をスクリーニングするのに用いられている。簡単に述べると、このアッセイは丸底の96-ウエルプレート中でCEMまたはMT2細胞を感染させることを含む。興味のある化合物を感染の直前に添加する。6日間37℃でインキュベートした後、プレートをMTTで染色する。アッセイの結果は、Molecular Devices Vmaxプレートリーダーを用いて、分光測光的に定量化される。データは、研究所内ソフトウェアプログラムを利用して直線回帰(linear regression)によって分析し、抗ウイルス活性(IC₅₀, IC₉₀, IC₉₅)、毒性(TC₅₀, TC₉₀, TC₉₅)およびその他の値を計算する。

一次抗ウイルス性アッセイはCEMまたはMT-2細胞を用いて常習的に行なわれている。SRIは、MT-2細胞系を用いて行なった実験

は活性化合物の小部分を見落とすが、CEM細胞においては全ての活性化合物が同定されることを見いだした。

B. CEMおよびMT-2細胞を用いた標準スクリーニングアッセイ

1. 化合物の希釈およびプレートへのデリバリー

薬剤は、必要であれば、蒸留水またはDMSO等の適切なビヒクルに溶解する。取り扱い工程のすべての段階において、有害な可能性のある作用物質に暴露されるのを防ぐため、ラテックス製手袋、実験衣およびマスクを着用する。薬剤は適切な濃度に調製し、スクリーニングラボによって使用されるまで-20℃で保存する。各化合物の最初の希釈物は、最高試験濃度の2倍の濃度をもたらす媒体を含む希釈試験管で調製する。次に、無菌のタイター試験管を使用して、各化合物の連続的な二分の一对数希釈物を作成する。薬剤の希釈後、希釈化合物を96-ウェルマイクロタイタープレートの適切なウェルに添加する。細胞対照、ウイルス対照、毒性対照、薬剤色対照、媒体対照およびプラスチック（バックグラウンド）対照を含む全ての適切な対照を用いて、1個のプレートで、3組のサンプルを使用して、12個の希釈物まで都合良くアッセイを実施できる。試験が6個の希釈物のみを対象とする場合は、2つの薬剤を1つのマイクロタイタープレートで試験することができる。薬剤は最終容量が100 μ l となるようにプレートに添加する。

2. 細胞およびウイルス

薬剤希釈物を調製しているあいだ、細胞を洗浄し、数を数える。トリバンプル一色素排除試験により生存能力を監視し、そして生

存能力が90%未満の場合はアッセイを実施しない。細胞は指数的成長期にあるように維持され、指数成長速度を確実にするためにアッセイの前日に1:2に分割される。

一次スクリーニングについては、使用する細胞系はCEMおよびMT-2である。別

途記載しないかぎり、使用する媒体は熱不活性化ウシ胎児血清(FBS)10%、グルタミンおよび抗生物質を含むRPMI 1640である。

細胞を37℃で、5% CO₂雰囲気下で、空気中で増殖させる。この作業に使用するウイルスは、急性感染法によって調製されるHIV-1分離株の111Bおよび／またはRFである。

簡単に述べると、ウイルスに感染した細胞を、感染後3日目からウイルスが培養物中の全ての細胞を死滅させるまで、1日1回ペレットにする。最大量のウイルスを含有するプールを同定するため、逆転写酵素活性およびp24 ELISAを使用した。

これらの24時間収穫物をプールし、濾過し、-90℃で凍結した。アッセイに使用する前に、抗ウイルスアッセイに必要なウイルス量を決定するため、ウイルスの感染性プールを入手可能な全ての細胞系に対して力価測定した。

一般に、急性感染法によって作成したプールは、1ウエルあたり1 μ lの感染性ウイルスの添加を必要とし、0.01の感染多重度で薬剤のスクリーニングをもたらす。この方法で、1,000個以上のマイクロタイタープレートの試験を完了させるのに十分なウイルスが調製され、凍結される。これは、感染性ウイルスの単一ストックから、2,000個までの化合物の試験を可能にする。長期間の試験にわたるウイルスの単一ストックの使用は、アッセイ系の

反復可能性について非常に有利な効果を有する。

抗ウイルスアッセイのためのCEMおよびMT-2細胞のウイルス感染は、バルク感染法によって実施される。アッセイを完了させるのに必要な適当数の細胞を、全容量が1～2 mlの小さい円錐型遠心管内で感染性ウイルスと混合する。

4時間のインキュベーション後、新鮮な組織培養培地を用いて感染細胞を適切な最終濃度である 5×10^4 個/mlに調整し、そして100 μ lを適切な実験およびウイルス対照ウエルに添加する。同一濃度の非感染細胞を、毒性対照および細胞対照としてプレートに塗布する。アッセイは、ウエル内感染法を用いても実施することができる。この場合、薬剤、細胞、およびウイルスを別々にウエルに加える。どの場合においても、ウイルス対照ウエルで6日目までに完全な細胞死滅をもたら

すようにMOIを調整する。

3. CPE-抑制の評価

マイクロタイタープレートへの細胞および薬剤の添加後、プレートを6日間37℃でインキュベートする。これ以上長期間(7～8日間)のインキュベーション、またはこれ以上多数(1×10^4 個)の細胞を入れると、細胞対照の生存性に有意な減少をもたらす、またMTTで染色した後の細胞およびウイルス対照間の光学密度の差が狭まること、が経験から確認された。

抗ウイルスアッセイの評価法は、プレートの各ウェルに濃度5mg/mlのテトラゾリウム塩MTTを20 μ l、4～8時間添加することを含む。このインキュベーション期間の後、0.01N HClに溶解した20% SDSを50 μ l添加することにより、細胞を破壊する。

培養物中の生存可能細胞の代謝活性は、着色された反応生成物

をもたらす、これをMolecular Devices Vmaxプレートリーダーを用いて、570 nmで分光測光的に測定する。光学濃度(O.D.)値は、生存可能細胞の数に比例するホルマザン産物量の関数である。

プレートリーダーは、プレートデータを評価し、計算するスクリーニングラボのマイクロコンピュータとオンラインで繋がっている。プレートレポートは、生のO.D.値、計算された平均O.D.値、およびウイルスCPEにおける減少パーセントならびにTC₅₀、IC₅₀、および抗ウイルスおよび特異性指数を含む計算を包含する、全ての関連情報の項目別分析を提供する。最後に、この結果は化合物の非感染細胞に対する影響(毒性)および化合物の感染細胞に対する保護的または非保護的効果を視覚的に描いた図を含む。

II. Eli Lillyにおける抗HIV化合物の全細胞スクリーニング(表1に記録された結果は、「全細胞IC₅₀, nM」または「全細胞IC₅₀, nM」と表示してある。)

A. 目的および材料

目的: 化合物のIC₅₀およびCC₅₀を決定する。

試薬および材料

媒体 A

媒体 A [1% DMSO] (100 μ l DMSO + 9.9 ml 媒体 A)

細胞を感染させるのに使用される SN 123 (6 プレートに対し 15 ml)

1) (4 プレートに対し 10 ml)

CEM細胞 @ [1x10⁴]細胞/ml (4 プレート = 40 ml) (6 プレート = 60 ml)

DSMO (5 ml 必要)

濃度 10 mM の 35B (各 70 μ l 必要)

100% DMSO に溶解した濃度 10 mM の A-D

4 ~ 6 個の U 底 96-ウェルプレート

4 個の希釈物用平底 96-ウェルプレート

8 ~ 10 箱の無菌コースター (costar) チップ

約 10 個の試薬トレイ

コースター 12-ベット (pette)

関連情報:

1000 細胞 / ウェル = 1x10⁴ 細胞 / ml = 1000 細胞 / 100 μ l

200 μ l = 1 ウェルの全容量

DMSO の最終濃度 = 0.25%

Sn123 の最終希釈率 = 1:64

連続希釈された化合物 35B、A-D、1:3

B. 手順

1. 細胞調製および細胞、媒体 A、および媒体 A (1% DMSO)

のプレーティング

a. 各試験化合物に使用する 96-ウェル組織培養プレートに番号を付ける。1 個は対照プレートとし、またもう 1 個は対照化合物用とする。

プレート番号	説明
1	陰性および陽性対照
2	3 5 B
3	A
4	B
5	C
6	D

b. 血球計を用いて細胞数を数え、40 mlまたは80 mlの媒体Aに
濃度 $[1 \times 10^4]$ 細胞/mlで再懸濁する。

血球計による細胞計測：

2本のNunc 1.8 ml 試験管に1および2というラベルをつける。試験管1に0.5 mlの良く混合したCEM細胞（発育相にある）を入れる。

試験管2に50 μ lのPBSおよび40 μ lのトリパンブルーを入れる。

試験管1内の細胞を混合し、次に10 μ lの細胞を取り出して試験管2に入れる。

試験管2の中で良く混合し、次に10 μ lの染色された細胞を取り出して、血球計にかける。

顕微鏡設定をx10にして、血球計の中央四角の中にある細胞数を数える。

1 mlあたりの細胞内におけるストックCEMの濃度は以下の通りである：

計算された細胞数 $\times 1 \times 10^5 = [\text{細胞/ml}]$ における

CEMの濃度

c. 200 μ lの媒体Aを以下に加える：

プレート2～6のA1。これらは、ブランクである。

プレート1のA4～H4。これらは、ブランクである。

d. 5 μ lの媒体Aを、A1を除くプレート2～6の横列A～D
のすべてのウェルに加える（各プレートの上半分）。

e. 50 μ lの媒体Aをプレート1のウェルA1～D3に加える
（プレートの上半分）

f. 50 μ lの媒体A [1% DMSO]をプレート1の縦列1～3の全て

のウエルに加える。

g. 100 μ l の $[1 \times 10^4]$ 細胞/mlをプレート1の縦列1～3の全てのウエル、および他のプレートの全てのウエル（ただし、ブランクであるA1を除く）に加える。これは、1ウエルあたり1000個の細胞を入れることになる。

h. 薬剤の希釈を行なう一方で、プレートをインキュベーターに入れる。

2. 対照および試験薬剤の調製

(a) 100% DMSOを用いた(35B、A～Dの)1:3連続希釈物のプレート内調製

(1) 60 μ lのDMSOを縦列2～12、横列A～Eの全てのウエルに加える。

(2) 100% DMSOに溶解した70 μ lの35B[10 mM]をウエルA

1に加える。

(3) 100% DMSOに溶解した70 μ lのA[10 mM]をウエルB1に加える。

(4) 100% DMSOに溶解した70 μ lのB[10 mM]をウエルC1に加える。

(5) 100% DMSOに溶解した70 μ lのC[10 mM]をウエルD1に加える。

(6) 100% DMSOに溶解した70 μ lのD[10 mM]をウエルE1に加える。

(7) 縦列1から30 μ lを縦列2に移し、次に縦列2から縦列3に移し、...

このようにして縦列12まで移すことによって、連続的に(35B、A～Dを)

1:3に希釈する。各希釈の前にチップを取り替える。

(b) 媒体Aを用いた1:10希釈プレートの調製:

(1) 別のプレートの横列A～Eに、各化合物の100% DMSOの横

列と対応する、第1の1:10希釈物の横列を作る。

35Bを横列Aに加え、第1の1:10希釈物とする。

Aを横列Bに加え、第1の1:10希釈物とする。

Bを横列Cに加え、第1の1:10希釈物とする。

Cを横列Dに加え、第1の1:10希釈物とする。

Dを横列Eに加え、第1の1:10希釈物とする。

(2) 180 μ l の媒体 A を、100% DMSO の横列に対応する横列 A
～ E のすべてのウエルに加える。1 列あたり 2.5 ml を要す
る。

(3) 100% DMSO の横列の各列の全てのウエルから 20 μ l を取り
出し、対応する 1:10 希釈の横列に移す。

c. 媒体 A を用いた 1 : 1 0 0 希釈プレートの調製 :

- (1) 試験すべき 3 個の化合物ごとに 1 個の プレート を作る。
- (2) 225 μ l の媒体 A を横列 A、B、D、E、G および H のす
べてのウエルに加え、横列 C および F は空のままにしてお
く。1 プレートあたり 20 μ l の媒体 A を使用する。
- (3) 各化合物の 25 μ l を 1:10 希釈の横列から 1:100 希釈プレ
ート上の対応する 2 つの横列へ移す。各移送の前にチップ
を取り換える。

<u>縦列番号</u>	<u>薬剤濃度 [nM]</u>	<u>薬剤濃度 [μl]</u>
1	25000	25.00000
2	8333	8.33333
3	2778	2.77778
4	926	0.92593
5	309	0.30864
6	103	0.10288
7	34	0.03429
8	11	0.01143
9	3.81	0.00381
10	1.27	0.00127
11	0.42	0.00042
12	0.14	0.00014

3. プレートへのウイルス S N 1 2 3 の添加

- a. S n 1 2 3 を 37℃ の水浴中で約 10 分間融解する。
- b. 1 ml の S n 1 2 3 を 15 ml の媒体 A に加えて、S n 1 2 3 を
1:16 に希釈する。
- c. 50 μ l の S n 1 2 3 [1:16] をプレート 2 ～ 6 のウエル E 1
～ H 1 2 およびプレート 1 のウエル E 1 ～ H 3 に加える。

4. プレートへの薬剤の添加

a. 1:100 希釈プレートの横列の対照および試験薬物の50 μ l を、最終プレートの適切な横列に加える。(各移送の前にチップを取り換える。)1:100 希釈プレートの1横列は、最終プレートの4横列を処理する。A1はブランクにしておく。

b. 全てのプレートを37℃で7日間5%CO₂のもとでインキュベートする。

c. 7日目にXttプロトコールを以下のように実施する：

d. Xtt/PMS 溶液の調製：(4プレート= 20 ml)

(6プレート= 30 ml)

(1) 2 mM PMSの処方：

15.3 mg PMS + 0.5ml PBS =[100 mM]の PMS

100 μ l [100 mM]PMS + 4.9 ml PBS = [2 mM]の PMS

(2) 500 mlのH₂O を電子レンジを強にして5分間加熱する。

(3) 50 mlの遠心管に20または30 mlのフェノールレッドRPMI
を入れる。

(4) 上記RPMIを湯を入れたビーカーに入れる。

(5) 温めたRPMIに20または30 mgのXTTを加える。

XTTの最終濃度 =[1 mg/ml]

(6) XTTが溶けるのを待ち、次にXTT溶液 10 mlあたり 200 μ
lの[2 mM]PMSを加える。

e. Xtt/PMSのプレートへの添加：

(1) 50 μ lの XTT/PMS溶液を全プレートの全ウェルに加える。

(2) プレートにカバーをかけ、4時間37℃で5% CO₂のもとで
インキュベートする。

(3) インキュベーターからプレートを出し、カバーをプラス
チックのプレートシーラー(sealer)に換える。

(4) プレートの内容物を混合する。

(5) 試験波長450 nmおよび参照波長650 nmでプレートを読む。

III. HIVプロテアーゼの抑制をスクリーニングするための

蛍光 HIV-1プロテアーゼ阻害剤アッセイ（表1に記録し

た結果は、「Pandex (ng/ml)」と表示されている。）

ここに用いる略語は、以下のように定義される。

BSA - ウシ血清アルブミン

BOC - t-ブトキシカルボニル

BrZ - ブロモベンジルオキシカルボニル

2-ClZ - 2-クロロベンジルオキシカルボニル

DCC - ジシクロヘキシルカルボジイミド

DIEA - ジイソプロピルエチルアミン

DTT - ジチオトレイトール

EDTA - エチレンジアミン四酢酸

FITC - フルオレセインイソチオカルバミル

HEPES - 4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジンエタンスルホン酸

MES - 4-メルホリンエタンスルホン酸

PAM - フェニルアセチミドメチル

TAPS - 3-[トリス(ヒドロキシメチル)メチル]アミノ-1-スルホン酸

TRIS - トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン

TOS - p-トルエンスルホニル(トシル)

A. プロテアーゼおよびGag画分の調製

1. 大腸菌 K12 L507/pHP10Dの培養

大腸菌 K12 L507/pHP10Dの凍結乾燥物は、Northern Regional Research Laboratory, Peoria, Illinois 61604より受託番号NRRL B-18560(1989年11月14日寄託)のもとで得た。凍結乾燥物を、10 mlのLB培地(1リットルあたりバクト-トリプトン10 g、バクト-イースト抽出物5 g および水性塩化ナトリウム10 g; pHを7.5に調整し、32℃で一晩インキュベートした)を含有する試験管に移した。

一晩培養物の小部分を、大腸菌 K12 L507/pHP10Dの単一コロニー分離株が得られるように、12.5 μ g/mlのテトラサイクリンを含有するLB-寒天(15 g/LのBacto-寒天を加えたLB培地)プレート上に置いた。得られた単一コロニーを、12.5 μ

g/mlのテトラサイクリンを含有する10 mlのLB培地に接種し、活発に振とうしながら

ら32℃で一晩インキュベートした。この10 mlの一晩培養物を12.5 μ g/mlのテトラサイクリンを含有するLB培地に接種し、活発に振とうしながら培養物が中間対数期に達するまで32℃でインキュベートした。

2. 大腸菌 K12 L507/pHGAGの培養

大腸菌 K12 L507/pHGAGの凍結乾燥物は、NRRLより受託番号NRRL B-18561 (1989年11月14日寄託)のもとで得た。大腸菌 K12 L507/pHGAGの精製コロニーを単離し、これを培養物の接種材料として用いて、上記工程Aにおいて大腸菌 K12 L507/pHP10Dについて教示したのと実質的に同じ方法で培養物を中間対数期まで増殖させた。

3. プロテアーゼ画分の調製

大腸菌 K12 L507/pHP10Dを12.5 μ g/mlのテトラサイクリンを含有するLB培地で32℃で中間対数期まで増殖させた。培養温度を急速に40℃まで上げて遺伝子発現を誘導し、そして氷上で急速に冷却する前に細胞をこの温度で2.5時間増殖させた。細胞を遠心かけ、細胞ペレットを1 mmol EDTA, 1 mmol DTT, 1 mmol PMSFおよび10% グリセリンを含有する20 mlの50 mmol MES 緩衝液(pH6.0) (緩衝液A)に再懸濁した。Fischer Model 300 Dismembratorおよびマイクロチッププローブを用いて超音波処理により細胞を溶解した。27,000xgで遠心した後、上清を全容量が60 mlになるように緩衝液Aを用いて希釈し、前もって緩衝液Aで平衡化しておいた2.0x19 cm QAE-Sepharose カラムに適用した(1 ml/min, 4℃)。カラムを無勾配的に180分間洗浄し、次に、緩衝液A中の0 ~ 1.0 M水性塩化ナトリウムの勾配溶出液を用いて120分に

わたって溶出した。合成ペプチド Ser-Gln-Asn-Tyr-Pro-Ile-Valを用いて、Margolinら, Biochem. Biophys. Res. Commun., 167, 554-560 (1990) の記述に従ってHPLCで酵素活性を測定した。pIペプチド(Ser-Gln-Asn-Tyr)の産生を測定した。

活性画分を混合し、硫酸アンモニウムを用いてpH 1.2Mに調整し、1.2 M硫酸アンモニウムを含有する緩衝液Aで前もって平衡化しておいた2.0x18 cmのヘキシルアガロースカラムに適用した。サンプルを流速1 ml/minで、4℃で負荷し、平衡化緩衝液で240分洗浄し(1 ml/min)、次に緩衝液A中の1.2 ~ 0 M硫酸アンモニウムの逆直線勾配を用いて120分にわたって同一の流速で溶出した。次に、緩衝液Aを用いてカラムを無勾配的に120分間洗浄した。

活性画分を混合し、Amicon攪拌セル(stirred cell)およびYM-10 膜を用いて10 ml に濃縮し、次に緩衝液Aで前もって平衡化しておいたMonoS 陽イオン交換カラム(1.0x10 cm)に適用した。サンプルを流速1 ml/minで、25℃で負荷した。カラムを無勾配的に30分間洗浄した後、緩衝液A中の 0~0.45M水性塩化ナトリウムの直線勾配を用いて40分にわたってプロテアーゼを溶出した。0.45M水性塩化ナトリウムを含有する緩衝液Aを用いて、カラムを無勾配的に30分間洗浄した。

活性画分を混合し、Amicon攪拌セルおよびYM-10膜を用いて200 μ lに濃縮し、次にプロテアーゼを0.1 M水性塩化ナトリウム含有緩衝液Aで平衡化したSuperose 6サイズ排除カラムに適用した。この緩衝液を用いて流速0.5 ml/minでカラムを無勾配的に洗浄し、その後H I Vプロテアーゼを単一ピークとして溶出した。

QAE-Sepharose およびヘキシルアガロースはSigma Chemical社より購入した。Superose 6およびMonoSはPharmaciaより購入した。緩衝液および試薬はSigmaより入手した。

4. Gag 画分の調整

類似の方法で、大腸菌 K12 507/pHGAGの培養物を32℃で中間対数期まで増殖させ、次に約4~5時間40℃に変更した。培養物を氷上で冷却し、遠心にかけて、次にペレットを5 mg/mlのリゾチームを含有する8 mlの溶解緩衝液に再懸濁した。溶解緩衝液は、50mM Tris-HCl(pH 7.8)、5 mM EDTA、1 mM DTT、100 mM NaCl、1 μ g/ml E64および2 μ g/mlアプロチニンよりなっていた。培養物を約30~60分間4℃でインキュベートし、次にBransonTM細胞破壊機を用いて60%の力で、20秒の破壊を3回、各破壊の間に冷却をはさんで実施して、簡単に超音波処理した。次に培養物を15,000xgで遠心した。プロセッシングされていないgag タン

パク質を含む上清を、Sephadex G-50 カラムを用いたサイズ排除クロマトグラフィーによって部分的に精製し、50%のグリセリンと溶解緩衝液の中に-20℃で保存した。

B. 基質の調製：N^α-ビオチン-Gly-Ser-Gln-Asn-Tyr-Pro-Ile-Val

1-Gly-Lys(N^ε-FITC)-OH

(^α = アルファ、^ε = イプシロン)

1. アミノ末端ビオチニル化ペプチドの調製

保護されたペプチド-樹脂、すなわちN^α-Boc-Gly-Ser-Gln-Asn-Tyr(BrZ)-Pro-Ile-Val-Gly-Lys(2-ClZ)-OCH₂-PAM-樹脂を、Advanced Chemtech Model 200 ペプチド合成機を用いて、1.5mmolの規模で、標準的二重カップリングプロトコールを使用して合成した。アミノ末端の t-Boc基を塩化メチレンに溶解した50%トリフルオロ酢酸を用いて除去し、得られた樹脂を塩化メチレンに溶解した5%ジイソプロピルエチルアミン(DIEA)を用いて中和した。次に、20 ml のジメチルスルホキシドに溶解した1.1 g (4.5mmol) のビオチンをペプチド樹脂に添加し、ついで9 mlの塩化メチレンに溶解した4.5 mmolのジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)を加えた。得られた反応混合物を11 ml の塩化メチレンを用いて希釈して全容量を40 mlとし、次に約5時間反応させた。反応溶液を濃縮し、樹脂をジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド及び塩化メチレンで順次洗浄し、次に塩化メチレンに溶解した5% DIEAを用いて中和した。この反応を2回繰り返し、反応時間を1回の反応につき12時間まで延ばした。樹脂のニンヒドリン分析は、ビオチンとグリシンアミン基との完全な反応を示した。最終的ペプチド樹脂をジメチルホルムアミドおよび塩化メチレンを用いて十分に洗浄し、乾燥して4.3 g(収率98%)を得た。

2. 脱保護

50 mlのフッ化水素酸/m-クレゾール溶液を0℃で1時間用いて、ペプチドを脱保護し、樹脂から開裂した。減圧蒸留によりフッ化水素酸を除去した後、100 mlのジエチルエーテルを用いて反応混合物からm-クレゾールを抽出した。次に、ペ

プチドを50% 酢酸水溶液に溶解し、冷凍し、凍結乾燥して2.14 gを得た。

3. 精製

アミノ末端がビオチニル化された粗製ペプチドを、0.1%トリフルオロ酢酸を含む5%アセトニトリル水溶液200 ml に溶解し、次に0.22ミクロンのフィルターで濾過した。得られた溶液をオクタデシル-シリカを充填した2.2x25 cmの逆相カラム (Vydac C-18) に適用した。このカラムは同一の緩衝液で前もって平衡化しておいた。7.5~25% アセトニトリルの855微小直線勾配を用いて、2 ml/minの速度でペプチドをカラムから溶出し、画分を回収した。これらの画分を、4.6x250 mm Vydac C-18 カラムを用いて類似の緩衝液条件を採用して実施した分析HPLCによって分析した。所望の物質を含有する画分を混合し、冷凍し、凍結乾燥させて1.206 g(収率62%)を得た。

単離したビオチニル化ペプチドのアミノ酸分析は、理論値と一致する以下の比を示した: Asn 1.1; Ser 0.96; Gln 1.1; Pro 1.1; Gly 2.1; Val 0.80; Ile 0.78; Tyr 1.1; Lys 1.1。高速原子衝撃質量分析は、理論値と一致する1288の分子イオン質量ピークを示した。

4. 標識

次に、Pandexアッセイに使用するため、精製ビオチニル化ペプ

チドのC末端を蛍光マーカーで標識した。まずビオチニル化ペプチド(1.206 g, 0.936 mmol)を100 mlの0.1 Mホウ酸ナトリウム(pH 9.5)に溶解した。次に、15 ml のジメチルスルホキシドに溶解した3 g(7.7mmol)のフルオレセインイソチオシアネートの溶液を10等分して、2時間かけて反応混合物に添加した。得られた混合物を最終添加後1時間反応させた。5 N塩酸を用いて溶液をpH 3に調整し、沈殿の形成をもたらした。この沈殿を遠心で除去した。

次に5 N水酸化ナトリウムを用いてペプチド溶液をpH 7.8に調整し、0.1 M酢酸アンモニウム(pH 7.5)を添加して200 mlに希釈した。得られた溶液を0.22ミクロンのフィルターで濾過し、前もって0.1M酢酸アンモニウム(pH 7.5)に溶解した5%アセトニトリルを用いて平衡化しておいた2.2x25 cm のVydac C-18カラムに負荷した。5~25% アセトニトリルの855微小直線勾配を用いて、2 ml/minの

速度でペプチドをカラムから溶出し、画分を回収した。分析HPLCを用いて画分を分析した。次に、所望の生成物を含有する画分を混合し、冷凍し、凍結乾燥して190.2 mg(12%)を得た。

精製ペプチドのアミノ酸分析は、理論値と一致する以下の値を示した：Asn 1.1；Ser 1.0；Gln 1.1；Pro 1.1；Gly 2.1；Val 0.8；Ile 0.8；Tyr 1.1；Lys 1.0。高速原子衝撃質量分析は、理論値と一致する1678の分子イオン質量ピークを示した。

5. 蛍光HIV-1プロテアーゼ阻害剤アッセイ

下記の緩衝液および溶液を蛍光HIV-1プロテアーゼ阻害剤アッセイに使用する：

MES-ALB緩衝液： 0.05 M 4-モルホリンエタン

スルホン酸、pH 5.5

0.02 M NaCl

0.002M EDTA

0.001M DTT

1.0 mg/ml BSA

TBSA 緩衝液： 0.02 M TRIS

0.15 M NaCl

1.0 mg/ml BSA

アビジン被覆ビーズ溶液：Fluoricon アビジンアッセイ粒子の0.

1%溶液（固体ポリスチレンビーズに結

合したアビジン、直径0.6～0.8 ミク

ロン、TBSA緩衝液に溶解している）

酵素溶液：

MES-ALB 緩衝液に溶解した27 IU/mlの

精製 HIV-1プロテアーゼ（1 IUは、37

℃で1分間に1マイクロモルの基質を

加水分解するのに要する酵素の量に等

しい。）

丸底96-ウエルプレートの各ウエルに、 $20\mu\text{l}$ の酵素溶液を加え、次に20% ジメチルスルホキシド水溶液に溶解した $10\mu\text{l}$ の評価すべき化合物を加える。精製 HIV-1プロテアーゼは上記のように得た。得られた溶液を1時間室温でインキュベートし、次にMES-ALB 緩衝液に溶解した先に調製した基質を含む溶液 $20\mu\text{l}$ ($1.5\mu\text{l/ml}$)を各ウエルに加える。次に溶液を16時間室温でインキュベ

ートし、各ウエルを $150\mu\text{l}$ のMES-ALB緩衝液で希釈する。

第2の丸底96-ウエルPandexプレートの各ウエルに、 $25\mu\text{l}$ のアビジン被覆ビーズ溶液を加える。次に、各ウエルに先に調製した希釈インキュベーション溶液 $25\mu\text{l}$ を加える。溶液を良く混合し、プレートをPandexTM機にかけ、洗浄し、プレートの内容物を除いて読む。サンプル検出は、 485 nm で励起し、 535 nm における生じた外蛍光(epifluorescence)を読むことにより実施する。

本発明の化合物に関する蛍光アッセイにおいて得られた IC_{50} の結果を、下記の表1、2および3に示す。全ての数値は、陽性対照である[1S-(1R', 4R', 5S')] -N-(1-(2-アミノ-2-オキソエチル)-2-オキソ-3-アザ-4-フェニルメチル-5-ヒドロキシ-6-(2-(1-*l*-ブチルアミノ-1-オキソメチル)フェニル)ヘキシル)-2-キノリニルカルボキサミドに対して標準化した。

本発明に包含される典型的化合物の活性データを下記の表1、2および3、ならびに上記の実施例に示す。カッコ内の結果は、公開されたヨーロッパ特許出願第0 526 009 A1号の実施例1、すなわち同一アッセイの3 5 Bに関するものである。

表 1

カッコ内の結果は、公開されたヨーロッパ特許出願第0 526 00 9 A1号の実施例1、すなわち同一アッセイの3 5 Bに関するものである。

実施例	全細胞 IC ₅₀ nM	全細胞 IC ₉₀ nM	SRI CEM ng/ml	SRI MT2 ng/ml	Pandex ng/ml
12、	15 (69)		16.5	24.3	9.4 ^a 11.4 ^b
28	*35.7* (41.17)	*91.8* (76.45)			
3	96.1 (70.0)	286.3 (237.3)	15.2	21.3	11.6 ^d
22	399.9 (74.8)	798 (257.8)	136	53	70 ^e
21	414.28 (41.17)	886.16 (76.45)	443	427	7.9 ^e
20	186.11 (43.96)	671.15 (92.17)	153	144	85.2
37					33 ^g

a) 35B 3.1 ng/ml; b) 35B 2.7 ng/ml; c) 35B 9.6 ng/ml;
d) 35B 0.48 ng/ml; e) 35B 0.7 ng/ml; f) 35B 1.3 ng/ml;
g) 35B 1.2 ng/ml; **メタンスルホン酸塩として試験した。

実施例	全細胞 IC ₅₀ nM	全細胞 IC ₅₀ nM	SRI CBM ng/ml	SRI MT2 ng/ml	Pandex ng/ml
25			211	169	2.0 ^b 14.3 ^d
26	56 (70)	165.7 (237.3)	49.7	49.0	2.3 ^e

b) 35B 0.63 ng/ml; d) 35B 9.3 ng/ml; 3) 35B 0.65 ng/ml

実施例	全細胞 IC ₅₀ nM	全細胞 IC ₅₀ nM	SRI CBM ng/ml	SRI MT2 ng/ml	Pandex ng/ml
12	15 (69)		16.5	24.3	2.8 ^d 11.4 ^b
23	2.39 (9.93)	19.0 (53.5)	8.62	6.27	0.2 ^c 0.16 ^d
92	2.01	57.02			<0.16 ^f
24	25 (19)		67 (74.8)	41.4 46.4	2.8 ^e 84 [†] /20 ^d

b) 35B 2.7 ng/ml; c) 35B 9.3 ng/ml; d) 35B 0.63 ng/ml;
e) 35B 0.48 ng/ml; f) 35B 1.24 ng/ml

実施例	全細胞 IC ₅₀ nM	全細胞 IC ₅₀ nM	SRI CBM ng/ml	SRI MT2 ng/ml	Pandex ng/ml
29	1587.6	4455.7			2.0 ^a
23	2.39 (9.93)	19.0 (53.5)	8.62	6.27	0.2 ^b 0.16 ^d
31	430.05	884.09			3.5 ^c
32	539.47	2307.2			1.5 ^c
38					35 ^e
39					8 ^f
90					27 ^g
30	366.63	735.75			5.0 ^a

a) 35B 1.2 ng/ml; b) 35B 2.7 ng/ml; c) 35B 2.9 ng/ml;
d) 35B 0.63 ng/ml; e) 35B 2.3 ng/ml; f) 35B 1.5 ng/ml;
g) 35B 1.24 ng/ml

実施例	全細胞 ¹ CEM IC ₅₀ (nM)	全細胞 ¹ CEM IC ₅₀ (nM)	SRI CEM IC ₅₀ (ng/ml)	SRI MT2 IC ₅₀ (ng/ml)	Pandex (ng/ml)
12	47.77 (??) 91.80* (76.45) 73.15 (78.01)	15 (69) 35.71* (41.17) 22.28 (31.33)	16.5 11.8	24.3 10.0	9.4 ^a 11.4 ^b
3	286.3 (165.7)	96.1 (70)	15.2 11.3	21.3 21.5	11.6 ^d
11		114 (9)	420 338	649 387	13.7 ^b

a) 35B 3.1 ng/ml; b) 35B 2.7 ng/ml; c) 35B 0.38 ng/ml;
d) 35B 0.48 ng/ml; e) 35B 1.5 ng/ml; f) 35B 1.5 ng/ml;
g) 35B 1.2 ng/ml; h) 35B 0.65 ng/ml; i) カッコ内の結果は、
同一アッセイにおける35Bの結果である。; k) 35B 1.4 ng/ml;
l) 35B 2.1 ng/ml

* メタンスルホン酸塩として試験した。

実施例	全細胞 ¹ CEM IC ₅₀ (nM)	全細胞 ¹ CEM IC ₅₀ (nM)	SRI CEM IC ₅₀ (ng/ml)	SRI MT2 IC ₅₀ (ng/ml)	Pandex (ng/ml)
1			1000 1380	1310 1500	462 ^d
18		738.75 (70.67)	256 231	254 232	9.6 ^e
7		323 (19)	617 1330	2330 970	18.5 ^c 221 ^d
14			2550 1240	1610 1290	48.7 ^d

a) 35B 3.1 ng/ml; b) 35B 2.7 ng/ml; c) 35B 0.38 ng/ml;
d) 35B 0.48 ng/ml; e) 35B 1.5 ng/ml; f) 35B 1.5 ng/ml;
g) 35B 1.2 ng/ml; h) 35B 0.65 ng/ml; i) カッコ内の結果は、
同一アッセイにおける35Bの結果である。; k) 35B 1.4 ng/ml;
l) 35B 2.1 ng/ml

* メタンスルホン酸塩として試験した。

実施例	全細胞 ¹ CEM IC ₅₀ (nM)	全細胞 ¹ CEM IC ₅₀ (nM)	SRI CEM IC ₅₀ (ng/ml)	SRI MT2 IC ₅₀ (ng/ml)	Pandex (ng/ml)
5			4970 4430	7800 5030	1000 ^c
17			2900 2500	8990 5390	346 ^d
9					52.7 ^a
8					5.80 ^a

a) 35B 3.1 ng/ml; b) 35B 2.7 ng/ml; c) 35B 0.38 ng/ml;
d) 35B 0.48 ng/ml; e) 35B 1.5 ng/ml; f) 35B 1.5 ng/ml;
g) 35B 1.2 ng/ml; h) 35B 0.65 ng/ml; i) カッコ内の結果は、
同一アッセイにおける35Bの結果である。 ; k) 35B 1.4 ng/ml;
l) 35B 2.1 ng/ml

* メタンスルホン酸塩として試験した。

実施例	全細胞 ¹ CEM IC ₅₀ (nM)	全細胞 ¹ CEM IC ₅₀ (nM)	SRI CEM IC ₅₀ (ng/ml)	SRI MT2 IC ₅₀ (ng/ml)	Pandex (ng/ml)
16					125 ^c
15			1430 1590	1680 1470	181 ^d
36			2430 1730	1870 2300	93 ^e
82					156 ^f

a) 35B 3.1 ng/ml; b) 35B 2.7 ng/ml; c) 35B 0.38 ng/ml;
d) 35B 0.48 ng/ml; e) 35B 1.5 ng/ml; f) 35B 1.5 ng/ml;
g) 35B 1.2 ng/ml; h) 35B 0.65 ng/ml; i) カッコ内の結果は、
同一アッセイにおける35Bの結果である。 ; k) 35B 1.4 ng/ml;
l) 35B 2.1 ng/ml

* メタンスルホン酸塩として試験した。

実施例	全細胞 ¹ CEM IC ₅₀ (nM)	全細胞 ¹ CEM IC ₅₀ (nM)	SRI CEM IC ₅₀ (ng/ml)	SRI MT2 IC ₅₀ (ng/ml)	Pandex (ng/ml)
80	27.94	8.99			0.3% a = 20 ^k 4 ^l
78	66.48 (73.81)	8.64 (19.96)	2040 34.1 45.8	1640 80.0 80.0	1933 ^g
2			1380 1580	1580 1630	520 ^d

a) 35B 3.1 ng/ml; b) 35B 2.7 ng/ml; c) 35B 0.38 ng/ml;
d) 35B 0.48 ng/ml; e) 35B 1.5 ng/ml; f) 35B 1.5 ng/ml;
g) 35B 1.2 ng/ml; h) 35B 0.65 ng/ml; i) カッコ内の結果は、
同一アッセイにおける35Bの結果である。; k) 35B 1.4 ng/ml;
l) 35B 2.1 ng/ml

* メタンスルホン酸塩として試験した。

実施例	全細胞 ¹ CEM IC ₅₀ (nM)	全細胞 ¹ CEM IC ₅₀ (nM)	SRI CEM IC ₅₀ (ng/ml)	SRI MT2 IC ₅₀ (ng/ml)	Pandex (ng/ml)
19	16.10 (52.77)	41.96 (101.17)			0.42 ^a
33	39.54 (22.02)	200.15 (80.07)			2 ^b
34	149.05 (22.80)	564.04 (80.07)			5.4 ^c
35			501 156	519 368	73 ^c

a) 35B 1.5 ng/ml; b) 35B 1.2 ng/ml; c) 35B 2.3 ng/ml;
d) 35B 1.9 ng/ml; e) カッコ内の結果は、同一アッセイにおける35Bの結果である。

* メタンスルホン酸塩として試験した。

表 2実施例 7 4 I

$$I C_{50} = 0.3 \text{ nM (Pandex)}$$

$$I C_{50} = 4.06 \text{ nM (全細胞)}$$

$$I C_{90} = 9.74 \text{ nM (全細胞)}$$

実施例 7 5

$$I C_{50} = 14.5 \text{ nM (全細胞)}$$

$$I C_{90} = 56.1 \text{ nM (全細胞)}$$

表 3抑制活性

<u>実施例番号</u>	<u>蛍光アッセイ IC₅₀ (単位 μg/ml)</u>
対照	1.0
1	962
2	1083
3	24.2
4	1425 [*]
5	2631
6	513 [*]
7	255 [*]
8	16.4
9	17
10	N.T.
11	5.1
12	8.3 [*]
13	346
14	101
15	377
16	329
17	269 [*]
18	67.2 [*]
19	0.32
20	6.5
21	9.4
22	0.73
23	0.25
24	5.8
25	3.2
26	3.1
27	N.T.

28	N.T.
29	1.7
30	4.2
31	1.2
32	0.52
33	1.7
34	4.5
35	31.7
36	62
37	27.5
38	15.2
39	5.3
40	0.010
41	0.006
43	0.106
44	0.540
45	0.07
46	0.133
47	0.063
48	0.091
49	0.177
50	0.086
51	0.12
52	0.50
53	0.281
54	0.055
55	0.077
56	0.112
57	0.094
58	0.8
59	0.18
60	0.350
61	0.4
62	1.6
63	0.198
64	0.250

65	0.113
66	0.39
67	0.274
68	0.54310
69	30
70	IC ₃₅ (15) ** 0.105
71	0.18
72	0.63
73	1.94

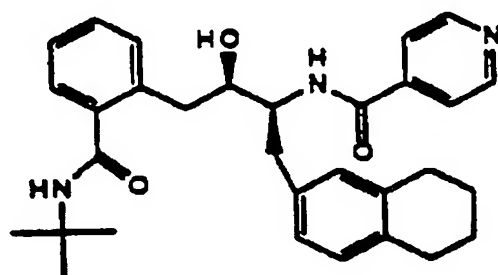
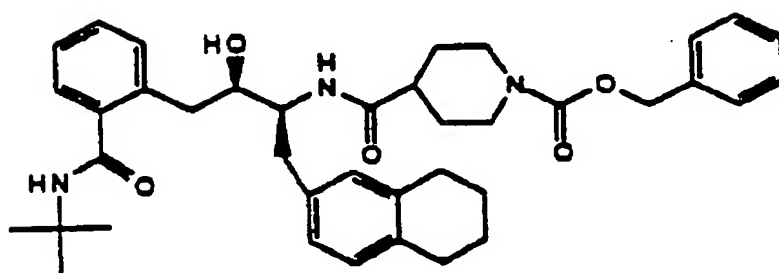
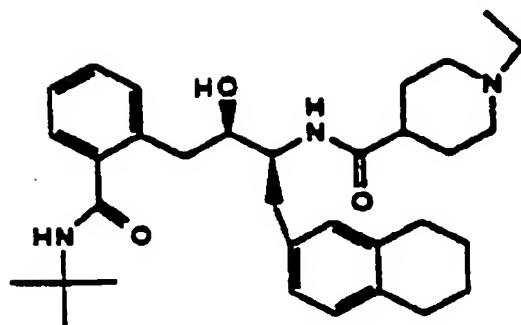
N.T. 試験していない。

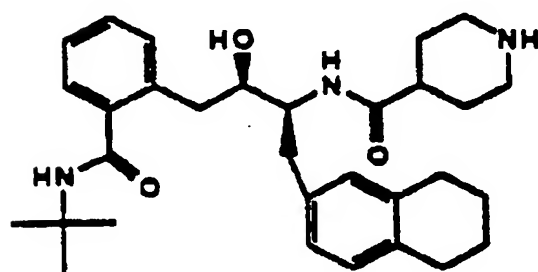
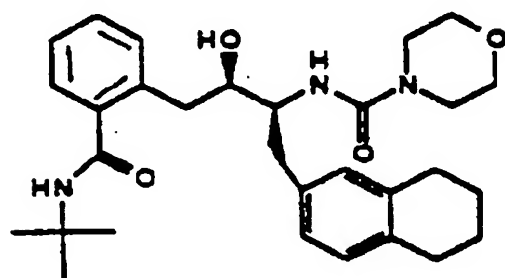
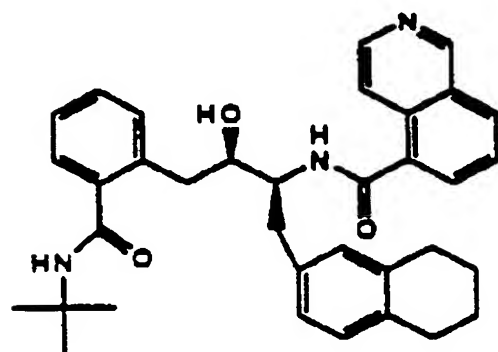
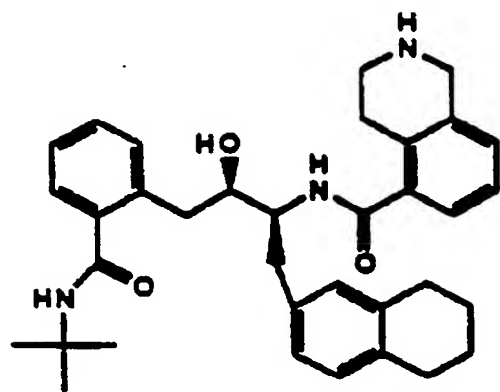
* 計算平均

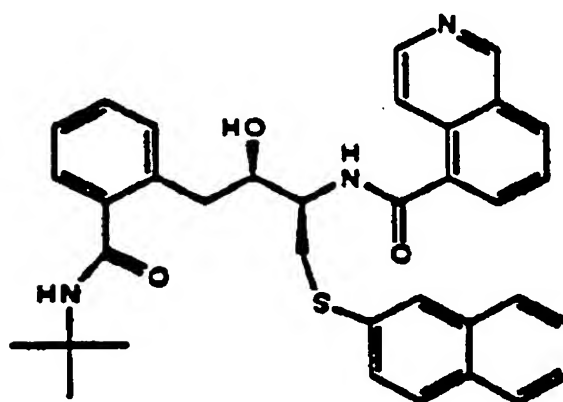
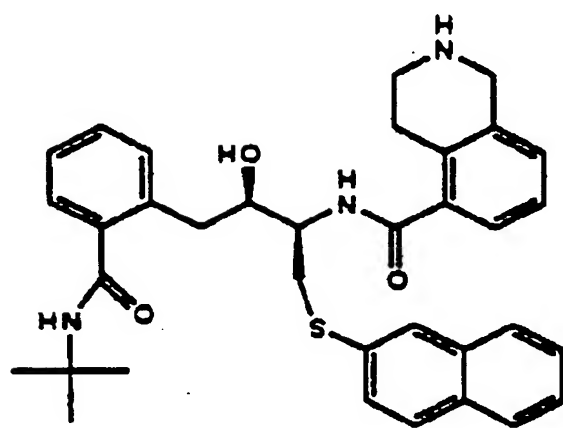
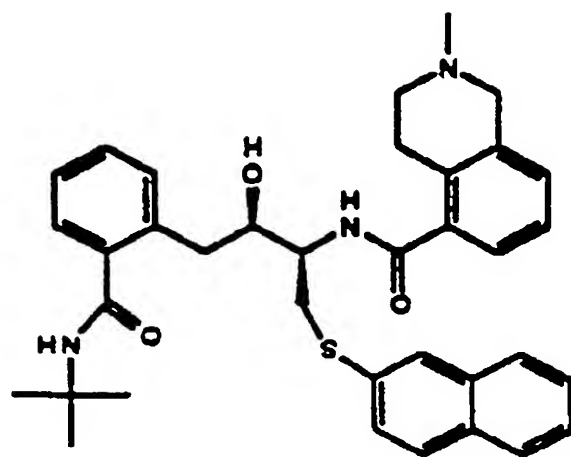
** 阻害剤の濃度が15 μ g/mlを超えて増加しなかった。

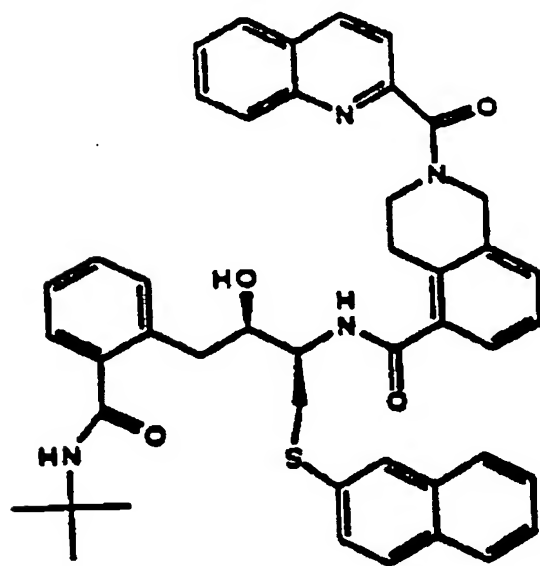
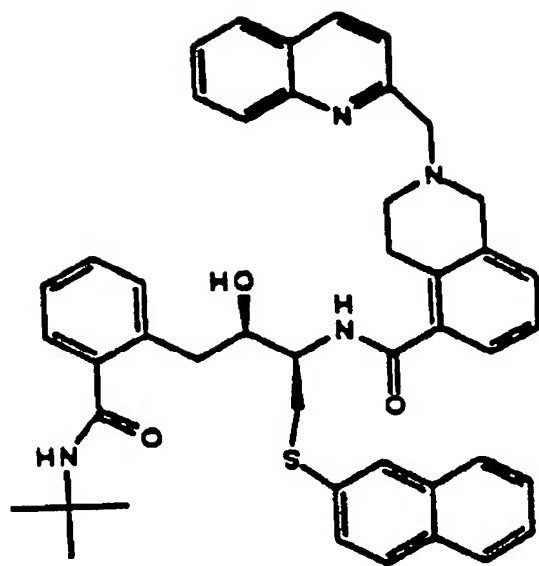
本発明に包含される化合物の典型的な構造を以下の表4に示す。

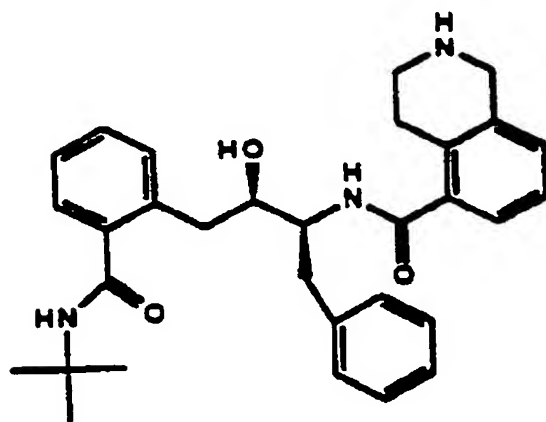
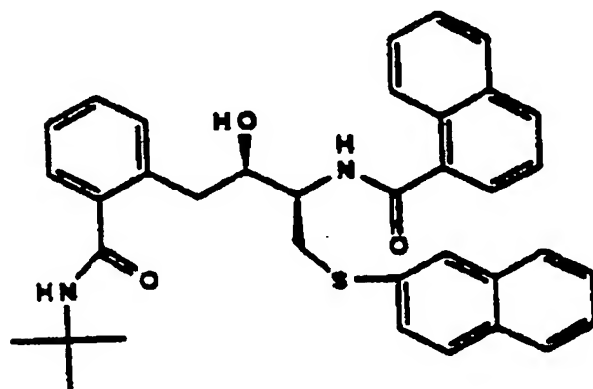
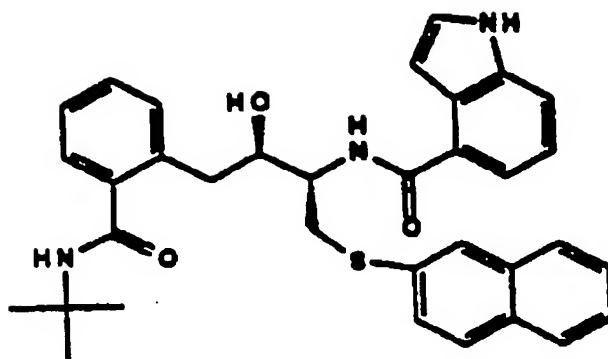
表 4

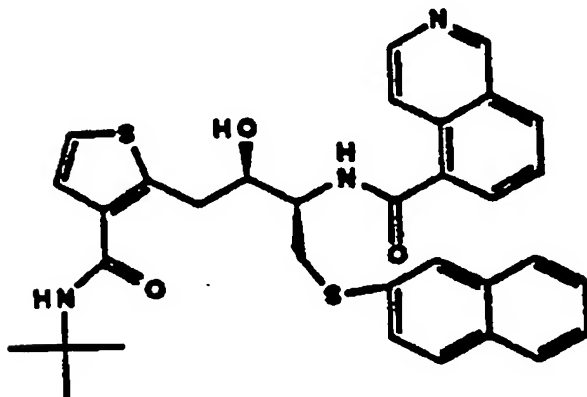
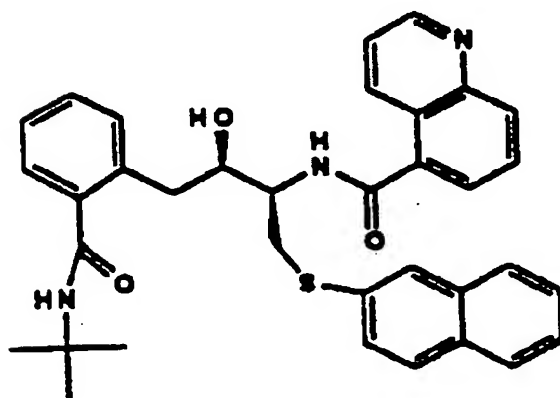
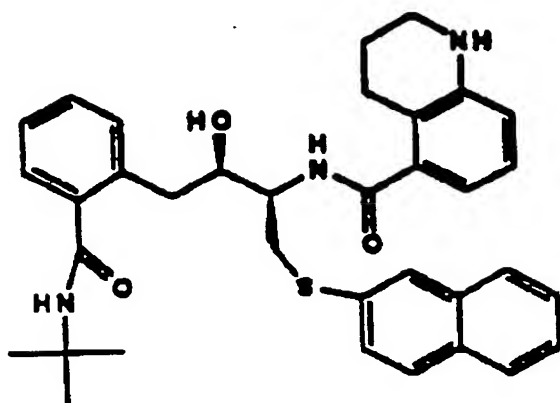


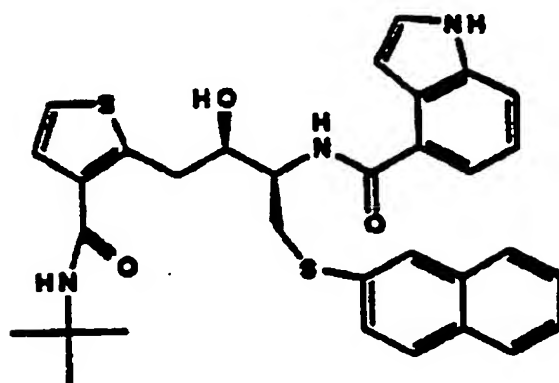
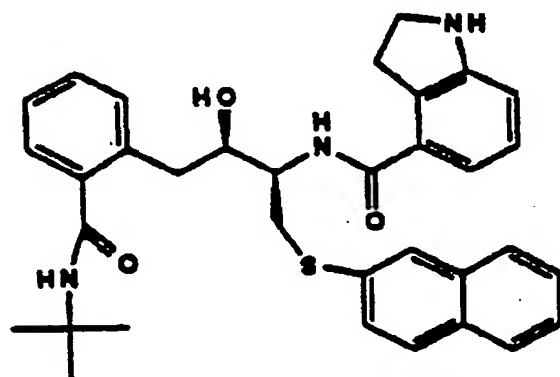
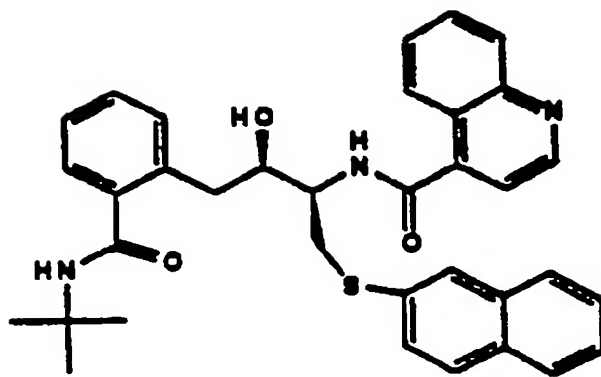


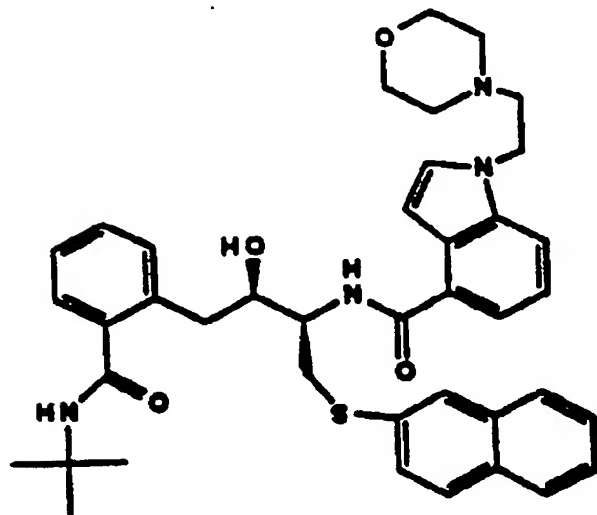
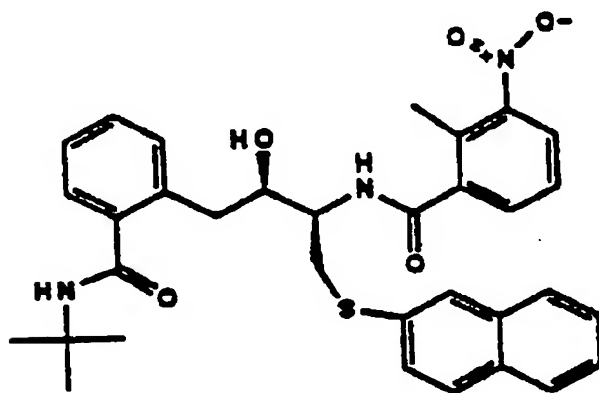
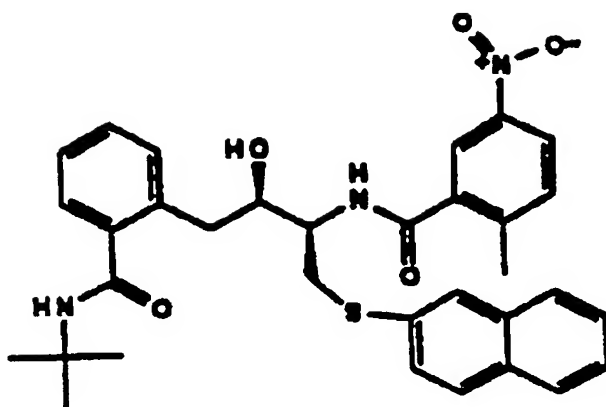


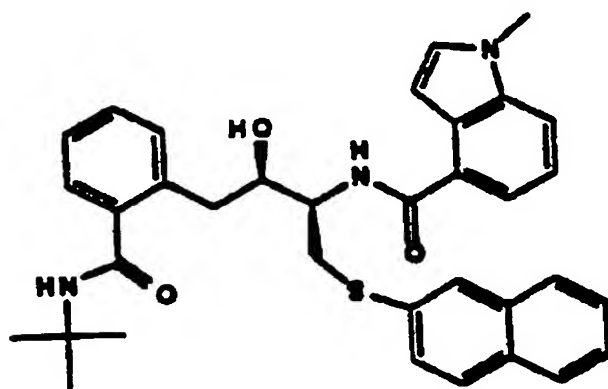
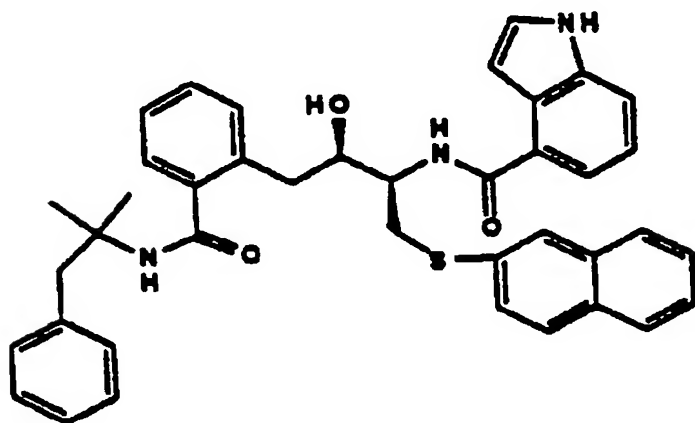
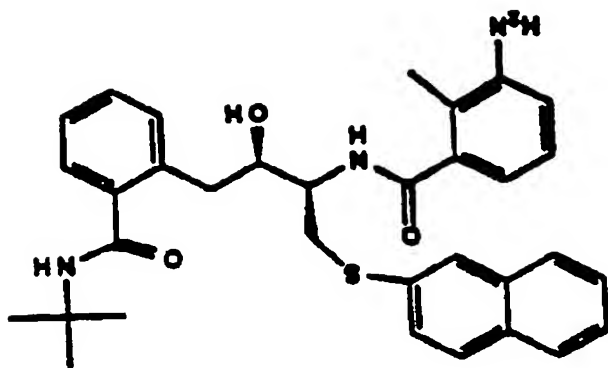


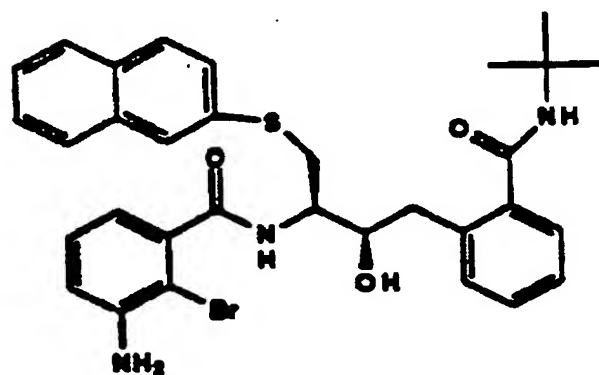
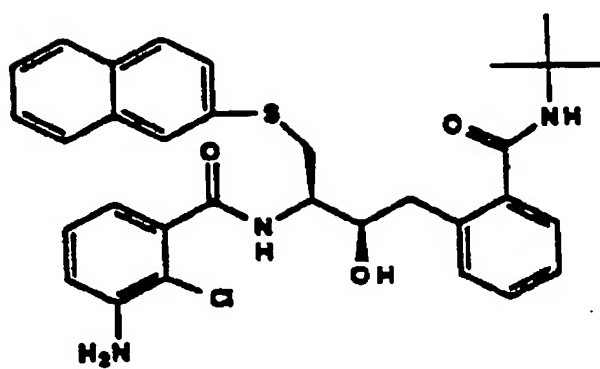
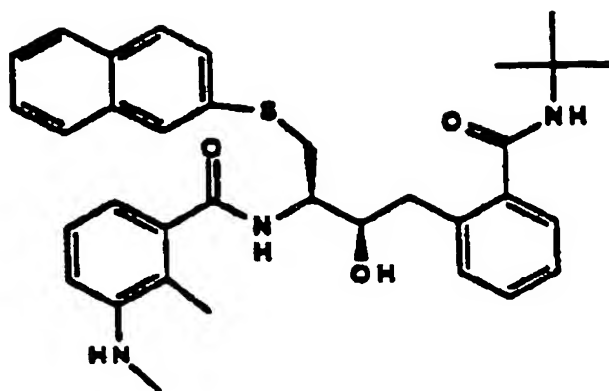


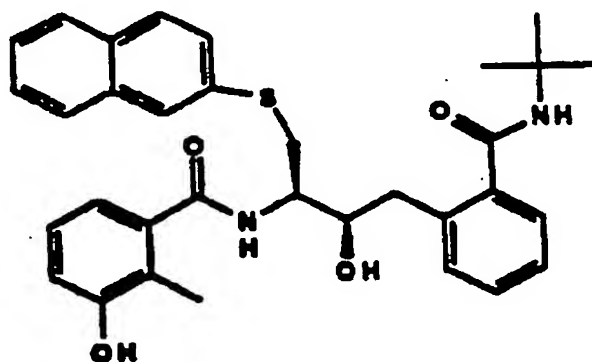
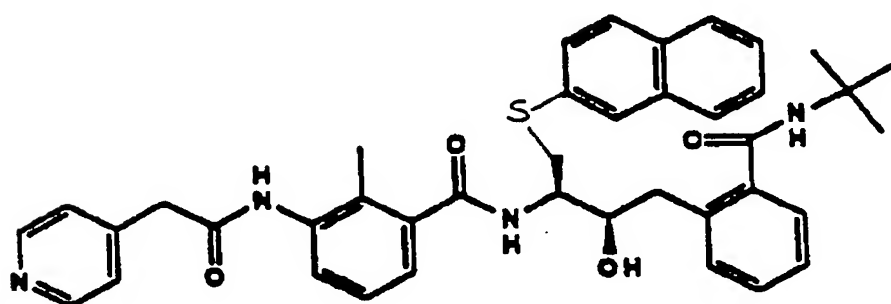
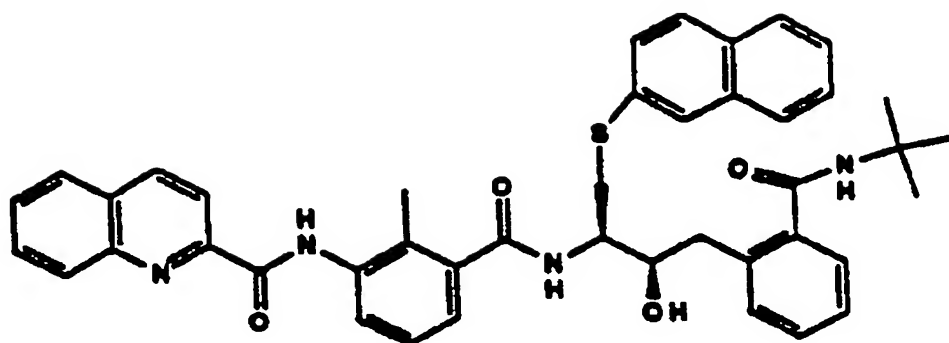


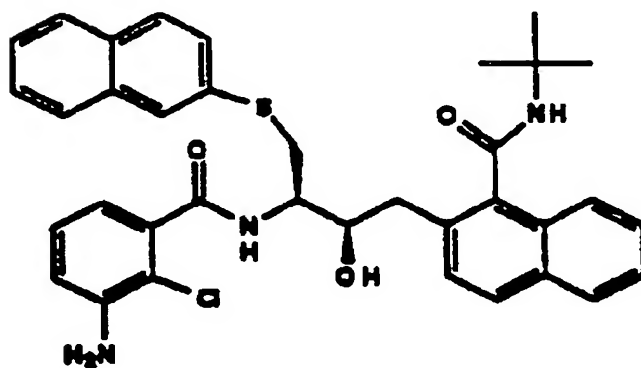
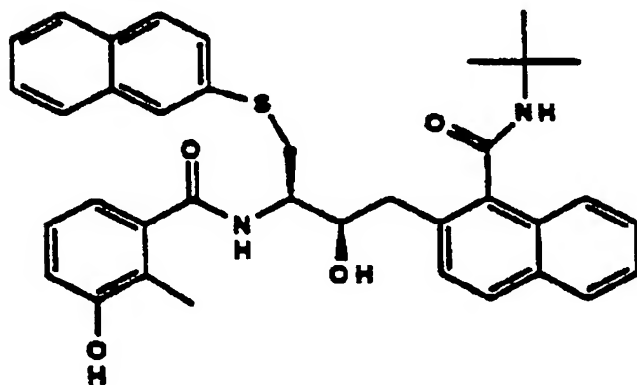
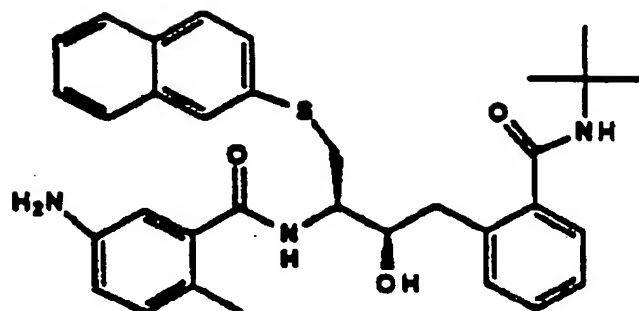


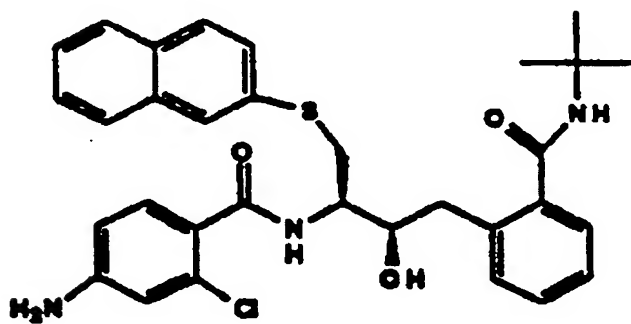
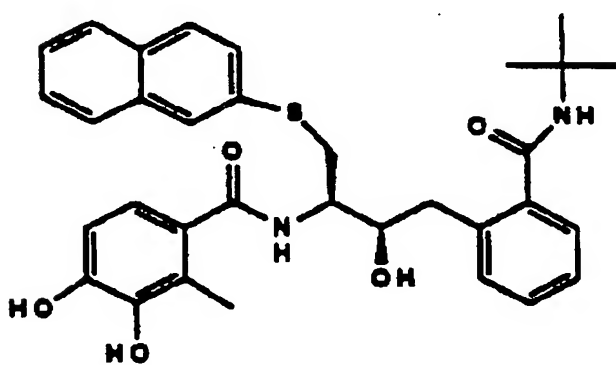
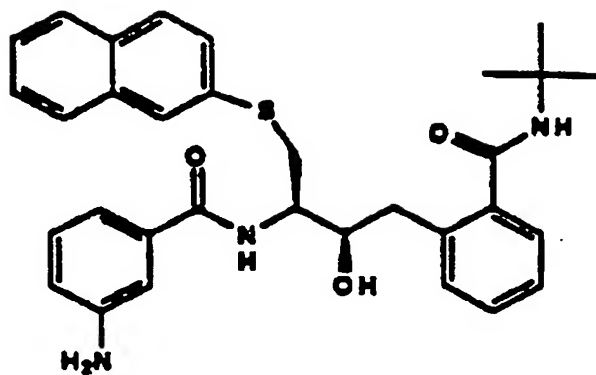


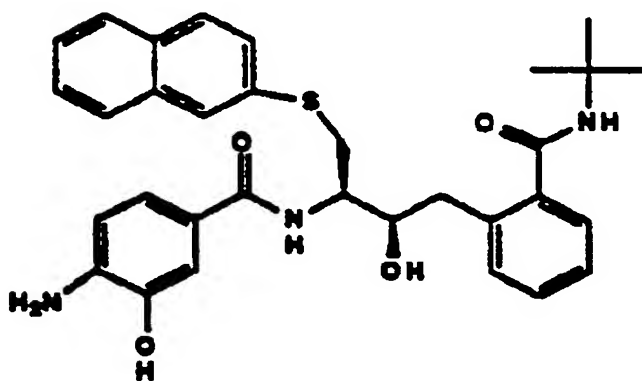
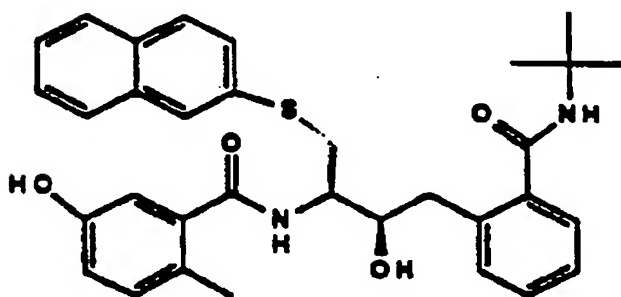
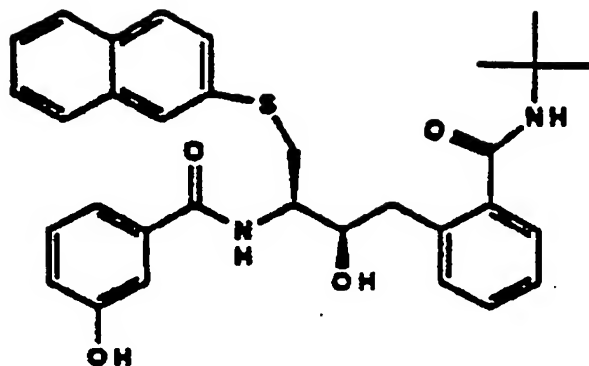


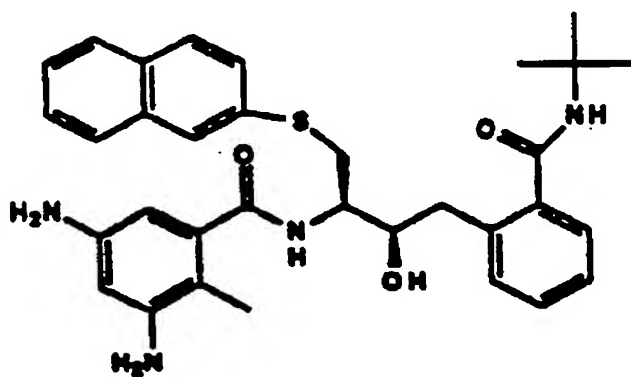
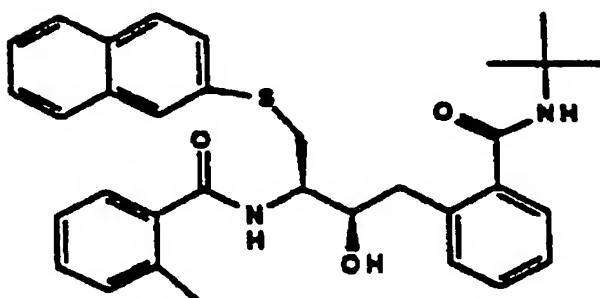
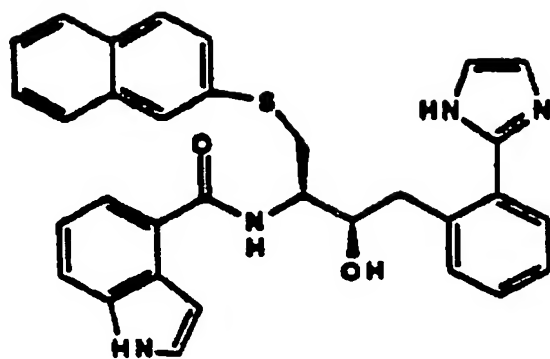


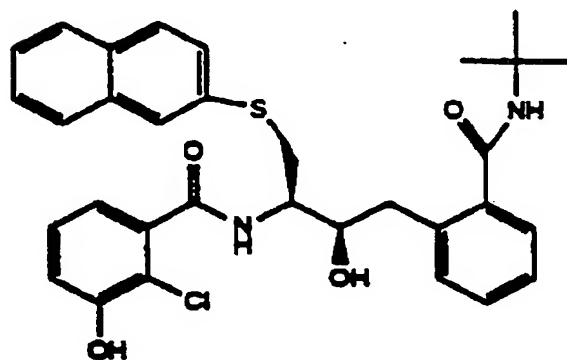
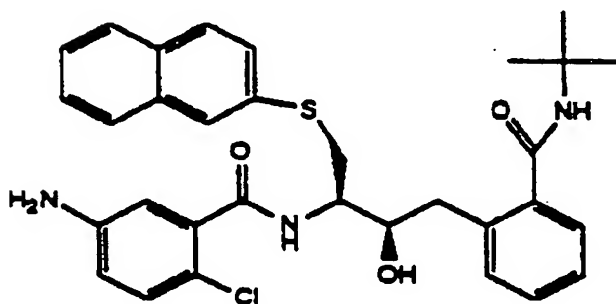
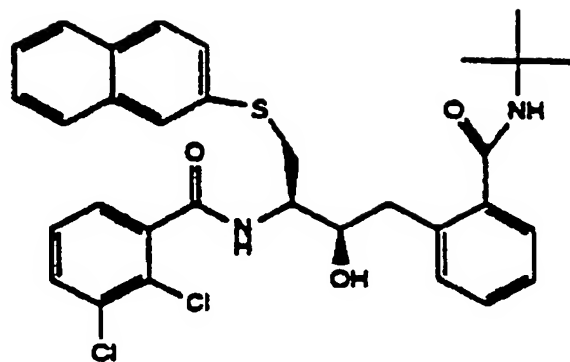


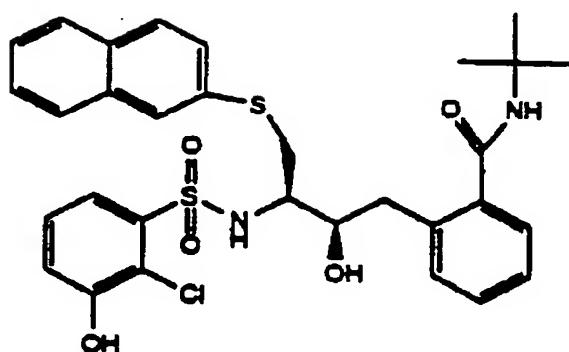
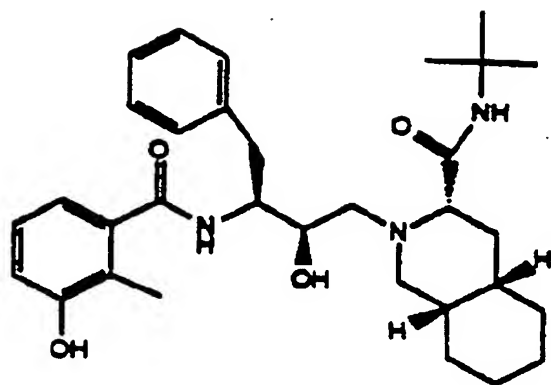












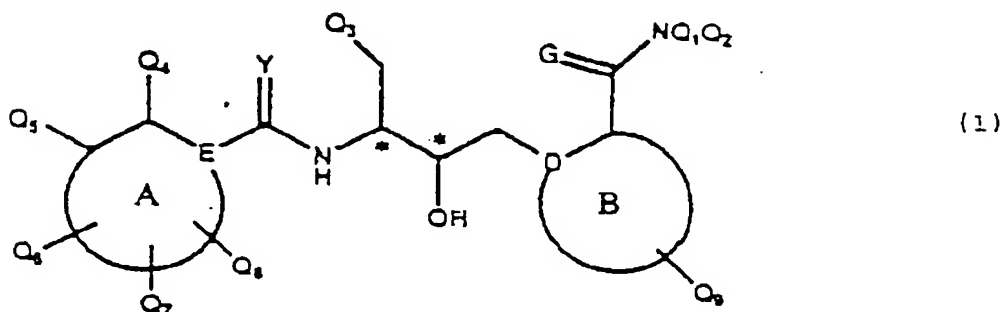
【手続補正書】

【提出日】 1996年7月9日

【補正内容】

請求の範囲

1. 下式(1)の化合物又はその薬学的に許容できる塩。



〔式中、

Q_1 及び Q_2 は、水素及び置換及び無置換のアルキル及びアリールから独立に選ばれ、そして Q_1 と Q_2 は、Gと一緒に環を形成してもよく；

Q_3 は、メルカプト及び置換及び無置換のアルコキシル、アリールオキシル、チオエーテル、アミノ、アルキル、シクロアルキル、飽和及び部分的に飽和の複素環、及びアリールから選ばれ；

$Q_4 \sim Q_8$ は、水素、ヒドロキシル、メルカプト、ニトロ、ハロゲン、 $-O-J$ (Jは、置換若しくは無置換の加水分解性基である)、及び置換及び無置換のアルコキシル、アリールオキシル、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、アルキル、シクロアルキル、飽和及び部分的に飽和の複素環、アリール、及び $L_1C(O)L_2$ (L_1 は、単結合、 $-O$ 又は $-N$ であり、更に L_2 は、好ましくは、アルキル、ヒドロキシ

ル、アルコキシル又は水素である) から独立に選ばれ、そして更に、 $Q_4 \sim Q_8$ のいずれか1個又は2個以上がスピロ環の環員であってもよく、そして $Q_4 \sim Q_8$ のいずれか2個が一緒にある環の環員であってもよく；

Y 及び G は、酸素、 $-NH$ 、 $-N$ -アルキル、硫黄、セレン、及び2つの水素原子から独立に選ばれ；

D は、炭素又は窒素であって、隣接する環員原子の各々に単結合で結合しており；

E は、炭素又は窒素であり；

Q₁ は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、メルカプト、及び置換及び無置換のアルコキシル、アリアルオキシル、チオエーテル、アミノ、アルキル、及びアリアルから選ばれ、Q₁ はある環の一部を形成してもよく；

A は、炭素環又は複素環であって、場合により更に置換された環であり；そして

B は、炭素環又は複素環であって、場合により更に置換された環である。]

2. Q₁ 及び Q₂ の一方が 3 級アルキルで、他方が水素であり；

Q₁ がメチルであり；

Q₂ がヒドロキシル、アミノ、又は -O-J (J は、置換又は無置換の加水分解性基である) であり；

Q₃ ~ Q₆ が独立に水素又はヒドロキシルであり；

Y 及び G が各々酸素であり；

D が窒素であり；

E が炭素であり；

Q₇ が水素であり；

A がフェニルであり；そして

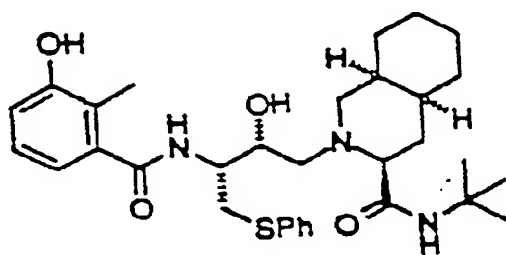
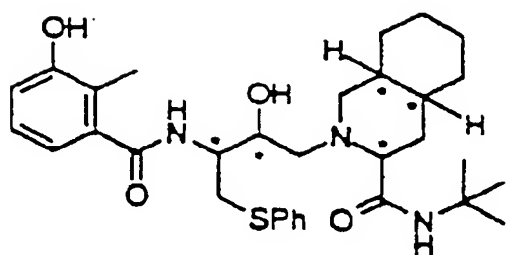
B が飽和の 9 ~ 10 員二環である複素環であって、場合により更に置換された環である、

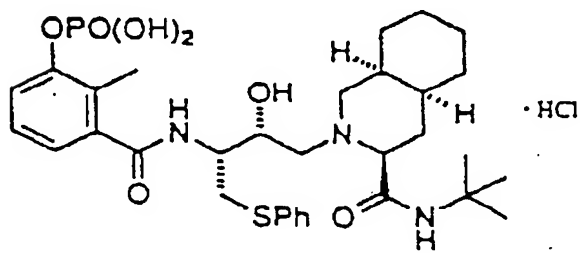
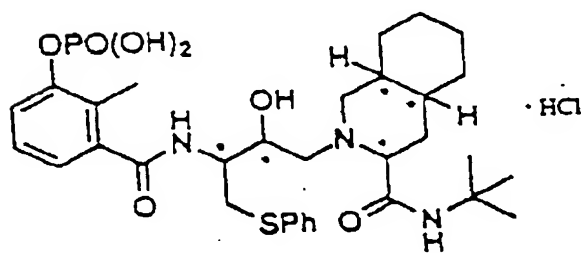
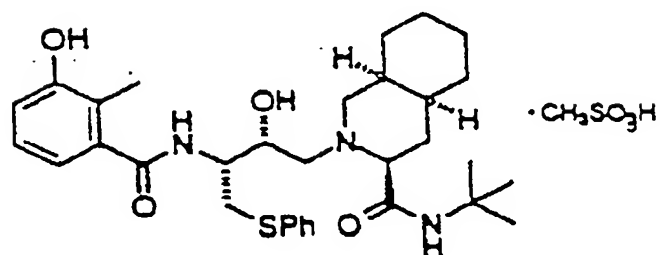
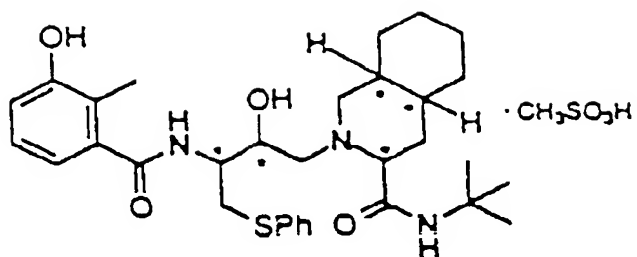
請求項 1 記載の化合物又は薬学的に許容できる塩。

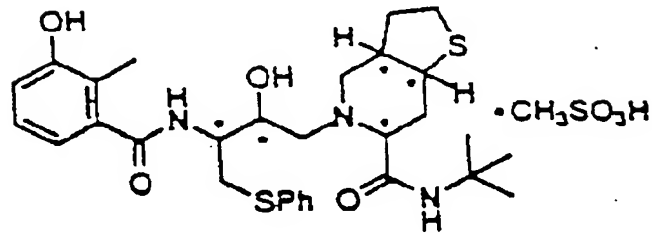
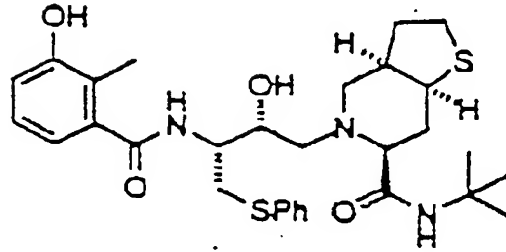
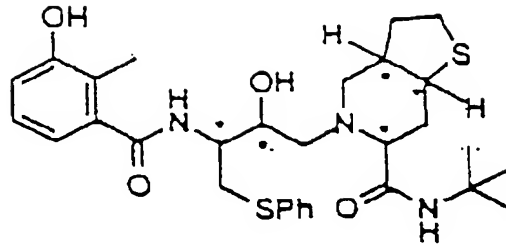
3. Q₁ が置換及び無置換のチオフェニルから選ばれる、請求項 2 記載の化合物又は薬学的に許容できる塩。

4. B がデカヒドロイソキノリニル又はオクタヒドロチエノ [3,2-c] ピリジニルである、請求項 2 又は 3 記載の化合物又は薬学的に許容できる塩。

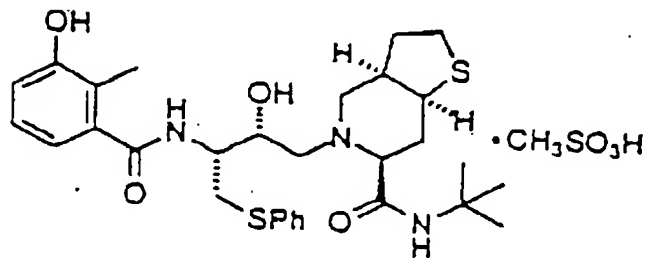
5. 下式：







及び



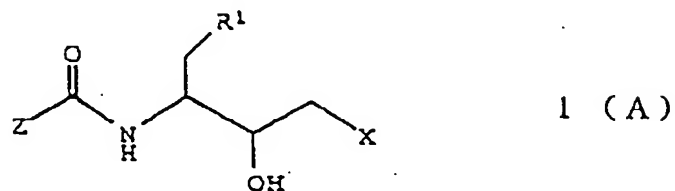
より成る群から選ばれる請求項1記載の化合物又はその立体異性体又はそのプロドラッグ又はその薬学的に許容できる塩。

6. (a) 有効量の請求項1記載の式(1)の化合物又はその薬学的に許容できる塩；及び

(b) 薬学的に許容できる製剤上の担体

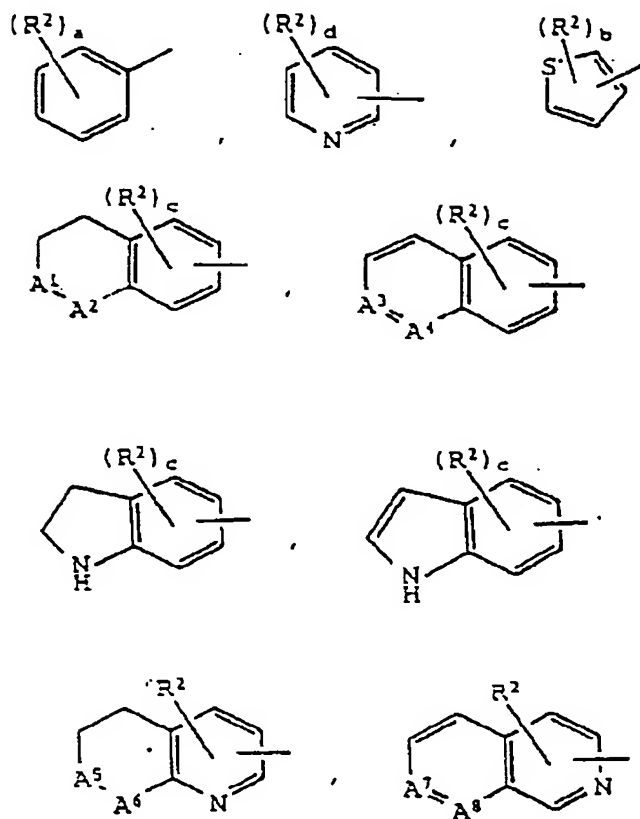
を含むHIVプロテアーゼを阻害するための医薬組成物。

7. 下式1(A)の化合物又はその薬学的に許容できる塩。



{ 式中、

Zは、下記構造を有する基であり；



{ 式中、

aは、1、2、3、4、又は5であり；

bは、1又は2であり；

cは、1又は2であり；

dは、1、2、3、4であり；

各々の R^2 は独立に、水素、ヒドロキシ、チオール、ハロ、アミノ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ、ジ ($C_1 \sim C_4$) アルキルアミノ、ニトロ、カルボキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルチオ、ハロ ($C_1 \sim C_4$) アルキル、ヒドロキシ ($C_1 \sim C_4$) アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルキルチオ ($C_1 \sim C_4$) アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、 $N - (C_1 \sim C_4)$ アルキルカルバモイル、 $C_1 \sim C_4$ アルキルスルホニル、 $N, N -$ ジ ($C_1 \sim C_4$) アルキルカルバモイル、又は $C_1 \sim C_4$ アルキルスルホニルアミノであり；

A^1 及び A^2 は独立に、 $-CH_2-$ 又は $-N(R^3)-$ であり；

A^3 及び A^4 は独立に、 $-CH-$ 又は $-N-$ であり；

A^5 及び A^6 は独立に、 $-CH_2-$ 又は $-N(R^3)-$ であり；

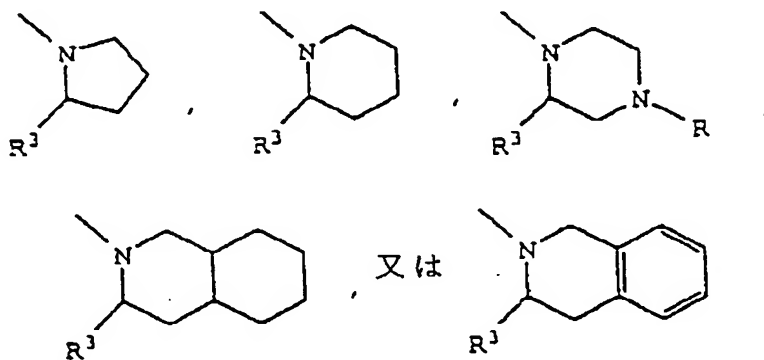
A^7 及び A^8 は独立に、 $-CH-$ 又は $-N-$ であり；

R^8 は、水素又は $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^9 は、水素又は $C_1 \sim C_4$ アルキルである。}

R^1 は、アリール又は $-S-$ アリールであり；

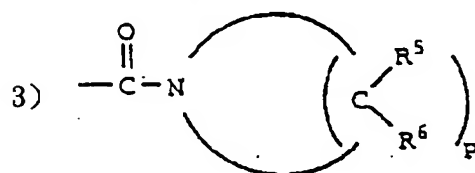
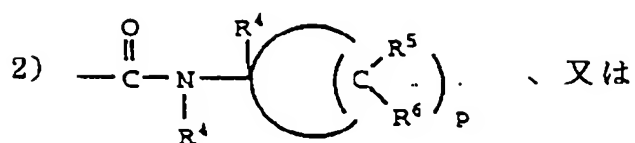
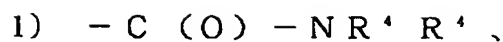
X は、下記構造を有する基である。



{ 式中、

R は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、又は $-CH_2-$ ピリジルであり；

R^3 は、下記構造を有する基である。



(p は、4 又は 5 であり；

各々の R^4 は独立に、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又はヒドロ

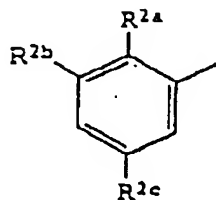
キシ ($C_1 \sim C_6$) アルキルであり；そして

R^5 及び R^6 は、水素、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、又はヒドロキシ ($C_1 \sim C_6$) アルキルから独立に選ばれる。)

但し、

- (1) A^1 及び A^2 の一方は $-N(R^5)-$ でなければならない；
- (2) A^1 及び A^2 の両方が $-N(R^5)-$ であってはならず；
- (3) A^3 及び A^4 の両方が $-N-$ であってはならず；
- (4) A^5 及び A^6 の一方は $-N(R^5)-$ でなければならない；
- (5) A^5 及び A^6 の両方が $-N(R^5)-$ であってはならず；
- (6) A^7 及び A^8 の両方が $-N-$ であってはならない。]

8. Z が



であり；

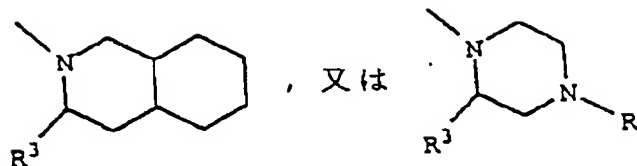
R^{2a} がメチル、エチル、又はプロピルであり；

R^{2b} が水素、ヒドロキシ、又はアミノであり；

R^{2c} が水素、ヒドロキシ、又はアミノであり；

R' がフェニル又は $-S-$ フェニルであり ;

X が



であり ;

R が $-CH_3$ 、 $-$ ピリジルであり ; そして

R' が $-C(O)NH$ (t -ブチル) である、

請求項 7 記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩。

9. 次の化合物 :

[3 S - (3 R', 4 a R', 8 a R', 2' S', 3' S')] - 2 - [2'-ヒドロキシ-3'-フェニルメチル-4'-アザ-5'-オキソ-5'-(2"-プロピル-3"-ヒドロキシフェニル)ペンチル] デカヒドロイソキノリン-3-N-t-ブチルカルボキサミド ;

[3 S - (3 R', 4 a R', 8 a R', 2' S', 3' S')] - 2 - [2'-ヒドロキシ-3'-フェニルチオメチル-4'-アザ-5'-オキソ-5'-(2"-メチル-3"-ヒドロキシフェニル)ペンチル] デカヒドロイソキノリン-3-N-t-ブチルカルボキサミド ;

[2 S - (2 R', 2' S', 3' S')] - 1 - [2'-ヒドロキシ-3'-フェニルチオメチル-4'-アザ-5'-オキソ-5'-(3"-ヒドロキシ-2"-メチルフェニル)ペンチル] - 4-ピリド-3"-イルメチルヒペラジン-2-N-t-ブチルカルボキサミド ;

[3 S - (3 R', 4 a R', 8 a R', 2' S', 3' S')] - 2 - [2'-ヒドロキシ-3'-フェニルチオメチル-4'-アザ-5'-オキソ-5'-(1", 2", 3", 4"-テトラヒドロキノリン-5"-イル)ペンチル] デカヒドロイソキノリン-3-N-t-ブチルカルボキサミド ;

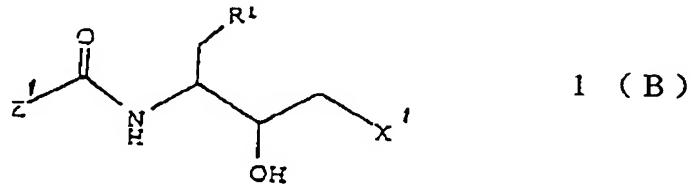
[3 S - (3 R', 4 a R', 8 a R', 2' S', 3' R')] - 2 - [2'-ヒ

ドロキシ-3'-フェニルメチル-4'-アザ-5'-オキソ-5'-(2"-メチル-3"-ヒドロキシフェニル)ペンチル]デカヒドロイソキノリン-3-N-t-ブチルカルボキサミド；及び

[3S-(3R', 4aR', 8aR', 2'S', 3'R')] - 2 - [2'-ヒドロキシ-3'-フェニルメチル-4'-アザ-5'-オキソ-5'-(2"-エチル-3"-ヒドロキシフェニル)ペンチル]デカヒドロイソキノリン-3-N-t-ブチルカルボキサミド；

より成る群から選ばれる請求項7記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩

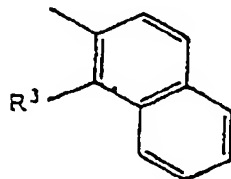
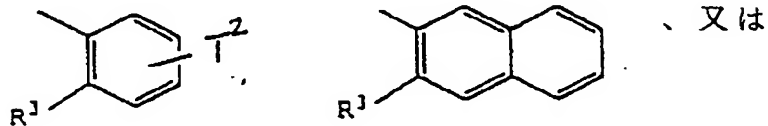
10. 下式1(B)の化合物又はその薬学的に許容できる塩。



[式中、

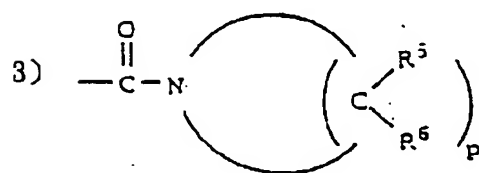
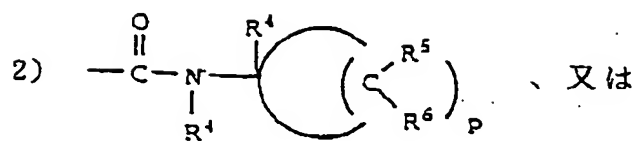
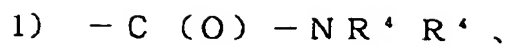
R'は、アリール又は-S-アリールであり；

X'は、下式を有する基であり；



{ T'は、水素、ハロ、又はC₁~C₄アルキルであり；

R'は、下記構造を有する基である。

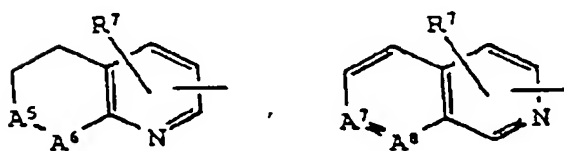
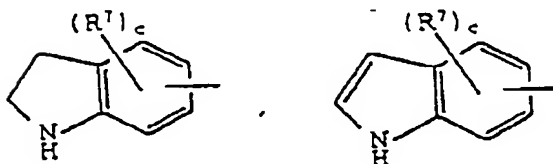
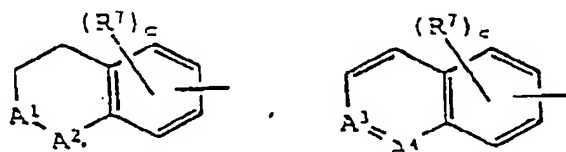
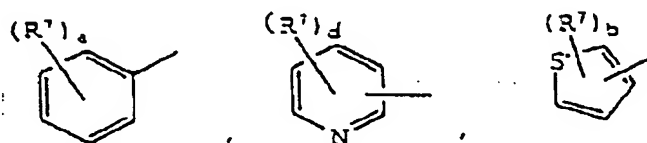


(p は、4 又は 5 であり；

各々の R^4 は独立に、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル又はヒドロキシ ($C_1 \sim C_4$) アルキルであり；そして

R^5 及び R^6 は、水素、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、又はヒドロキシ ($C_1 \sim C_4$) アルキルから独立に選ばれる。))

Z' は、下記構造を有する基であり；



{ 式中、

a は、1、2、3、4、又は5であり；

b は、1又は2であり；

c は、1又は2であり；

d は、1、2、3、又は4であり；

各々の R^1 は独立に、水素、ヒドロキシ、チオール、ハロ、アミノ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ、ジ ($C_1 \sim C_4$) アルキルアミノ、ニトロ、カルボキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルチオ、ハロ ($C_1 \sim C_4$) アルキル、ヒドロキシ ($C_1 \sim C_4$) アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルキルチオ ($C_1 \sim C_4$) アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、 $N - (C_1 \sim C_4)$ アルキルカルバモイル、 $C_1 \sim C_4$ アルキルスルホニル、 $N, N -$ ジ ($C_1 \sim C_4$) アルキルカルバモイル、又は $C_1 \sim C_4$ アルキルスルホニルアミノであり；

A^1 及び A^2 は独立に、 $-CH_2-$ 又は $-N(R^8)-$ であり；

A^3 及び A^4 は独立に、 $-CH-$ 又は $-N-$ であり；

A^5 及び A^6 は独立に、 $-CH_2-$ 又は $-N(R^9)-$ であり；

A^7 及び A^8 は独立に、 $-CH-$ 又は $-N-$ であり；

R^8 は、水素又は $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

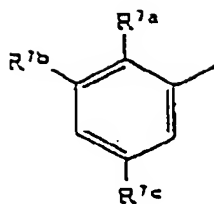
R^9 は、水素又は $C_1 \sim C_4$ アルキルである。}

T^1 は、水素又は $C_1 \sim C_4$ アルキルである。

但し、

- (1) A^1 及び A^2 の一方は $-N(R^8)-$ でなければならない；
- (2) A^1 及び A^2 の両方が $-N(R^8)-$ であってはならず；
- (3) A^3 及び A^4 の両方が $-N-$ であってはならず；
- (4) A^5 及び A^6 の一方は $-N(R^9)-$ でなければならない；
- (5) A^5 及び A^6 の両方が $-N(R^9)-$ であってはならず；
- (6) A^7 及び A^8 の両方が $-N-$ であってはならない。]

11. Z^1 が



であり；

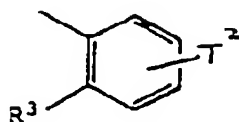
R^{7a}が水素、メチル、エチル、クロロ、ブロモ、又はフルオロであり；

R^{7b}が水素、ヒドロキシ、クロロ、又はアミノであり；

R^{7c}が水素、ヒドロキシ、又はアミノであり；

R¹が-S-フェニル又は-S-ナフト-2-イルであり；

X¹が



であり；

T²が水素又はメチルであり；そして

R³が-C(O)NH(t-ブチル)である、

請求項10記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩。

12. 次の化合物：

[2'R-(2'R', 3'S')] - N-t-ブチル-2-[2'-ヒドロキシ-3'-ナフト-2-イルチオメチル-4'-アザ-5'-オキソ-5'-(1'', 2'', 3'', 4''-テトラヒドロキノリン-5''-イル)ペンチル]ベンズアミド；

[2'R-(2'R', 3'S')] - N-t-ブチル-2-[2'-ヒドロキシ-3'-ナフト-2-イルチオメチル-4'-アザ-5'-オキソ-5'-(2''-メチル-3''-ヒドロキシフェニル)ペンチル]ベンズアミド；

[2'R-(2'R', 3'S')] - N-t-ブチル-2-[2'-ヒドロキシ-3'-ナフト-2-イルチオメチル-4'-アザ-5'-オキソ-5'-(2''-メチル-3'', 5''-ジアミノフェニル)ペンチル]ベンズアミド；

[2'R-(2'R', 3'S')] - N-t-ブチル-2-[2'-ヒドロキシ

－3'－ナフト－2－イルチオメチル－

4'－アザ－5'－オキソ－5'－（2"－メチル－3"－ヒドロキシフェニル）ペンチル]－1－ナフチルアミド；及び

[2'R－（2'R', 3'S'）]－N－t－ブチル－2－[2'－ヒドロキシ－3'－ナフト－2－イルチオメチル－4'－アザ－5'－オキソ－5'－（2"－クロロ－3"－アミノフェニル）ペンチル]－1－ナフチルアミド；

より成る群から選ばれる請求項10記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩。

【 国 際 調 査 報 告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Interns 1 Application No
PCT/US 94/11307

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 C07D217/26 C07D495/04 C07F9/62 C07D401/06 //(C07D495/04,333:00,221:00)		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 C07D C07F		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP,A,0 560 268 (BIO-MEGA/BOEHRINGER INGELHEIM RESEARCH IN.) 15 September 1993 see claims	1-83
A	EP,A,0 539 192 (MERCK AND CO. INC.) 28 April 1993 see claims	1-83
A	EP,A,0 346 847 (F. HOFFMANN-LA ROCHE) 20 December 1989 see claims	1-83
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "A" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of making of the international search report
12 December 1994		22. 12. 94
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2240 SR Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Henry, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 94/11307

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claim 64 is directed to a method of treatment of the human body,
the search has been carried out and based on the alleged effects of the
compounds.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such
an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
The definition of the substituents is too general and only partly supported
by the examples given in the descriptive part of the application. Guided by
the spirit of the application the search was carried out on the basis of
the examples (see art. 6 PCT). Claims searched incompl. 1-36,53-68,75-78
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all
searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment
of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report
covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is
restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

 Internat'l Application No
 PCT/US 94/11307

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0560268	15-09-93	CA-A- 2131185	16-09-93
		WO-A- 9318003	16-09-93
		FI-A- 944217	13-09-94
		JP-A- 6073004	15-03-94
EP-A-0539192	28-04-93	AU-B- 649170	12-05-94
		AU-A- 2725392	29-04-93
		CA-A- 2081134	24-04-93
		JP-A- 5239031	17-09-93
		JP-B- 6078314	05-10-94
		NZ-A- 244773	26-10-94
		WO-A- 9308184	29-04-93
EP-A-0346847	20-12-89	AU-B- 624144	04-05-92
		AU-A- 3613089	14-12-89
		DE-D- 68915207	16-06-94
		DE-T- 68915207	18-08-94
		ES-T- 2052815	16-07-94
		IL-A- 90550	25-01-94
		JP-A- 2042048	13-02-90
		US-A- 5157041	20-10-92

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁴		識別記号	庁内整理番号	F I	
A 6 1 K	31/47	A E D	9454-4C	A 6 1 K	31/47 A E D
	31/495		9454-4C		
	31/535		9454-4C		
C 0 7 D	209/08		9159-4C	C 0 7 D	209/08
	211/62		9284-4C		
	217/26		7019-4C		
	295/20		9283-4C		
	401/06	2 4 1	9159-4C		
	401/12	2 1 1	9159-4C		
		2 1 3	9159-4C		
		2 1 5	9159-4C		
	401/14	2 1 3	9159-4C		
	409/12	2 1 7	9159-4C		
C 0 7 F	417/12	2 1 7	9159-4C	C 0 7 F	417/12 2 1 7
	495/04	1 0 5	8415-4C		
	9/12		9450-4H		
	9/62		9450-4H		

(31) 優先権主張番号 08/190, 764

(32) 優先日 1994年2月2日

(33) 優先権主張国 米国 (US)

(81) 指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, M C, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(KE, MW, SD, SZ), AM, AT, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CH, C N, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LT, LU, LV, MD, MG, MN, MW, N L, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SI, SK, TJ, TT, UA, UZ, VN

(72) 発明者 フリッツ, ジェームズ イー
アメリカ合衆国 46142 インディアナ州
グリーンウッド, グリーンウッド ドラ
イブ 3714番地

(72) 発明者 ハモンド, メアリーズ
アメリカ合衆国 91104 カリフォルニア
州 バサデナ, レイトン 2042番地

(72) 発明者 ホーンバック, ウィリアム ジェイ.
アメリカ合衆国 46256 インディアナ州
インディアナポリス, パイン スプリン
グス イースト ドライブ 7649番地

(72) 発明者 ガルドール, ステファン ダブリュ.
アメリカ合衆国 46254 インディアナ州
インディアナポリス, バークウッド ウ
エイ 7445番地

- (72)発明者 カリッシュ, ヴィンセント ジェイ.
アメリカ合衆国 92104 カリフォルニア
州 サンディエゴ, ヴィジョン ドライブ
3 4495番地
- (72)発明者 ムンロー, ジョン イー.
アメリカ合衆国 46220 インディアナ州
インディアナポリス, ローリング パイ
ンズ コート 5783番地
- (72)発明者 ライヒ, シーグフリード ハイנט.
アメリカ合衆国 92104 カリフォルニア
州 サンディエゴ, バンクロフト ストリ
ート 3563番地
- (72)発明者 タットロック, ジョン エイチ.
アメリカ合衆国 92064 カリフォルニア
州 ポーウェイ, ウェルセイ ウェイ
12261番地
- (72)発明者 ジェパード, テモシー エイ.
アメリカ合衆国 46227 インディアナ州
インディアナポリス, スリッペリー エ
ルム コート 8463番地
- (72)発明者 ロドリゲス, マイケル ジェイ.
アメリカ合衆国 46260 インディアナ州
インディアナポリス, セイリング コー
ト 1825番地
- (72)発明者 ユンガイム, ルイス エヌ.
アメリカ合衆国 46240 インディアナ州
インディアナポリス, メドーブルック
ドライブ 8218番地